

STEFAN ŚCIESZKA

**TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ZUM EINFLUSS VON NEOSTIGMIN
AUF DAS ATEMZENTRUM**

*Diss.
Bochem
1904*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Abteilung für Anästhesie Marienhospital
Herne 1 – Ruhr-Universität Bochum -
(Chefärztin: Dr. med. E. Arlt)

**TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ZUM EINFLUSS VON NEOSTIGMIN
AUF DAS ATEMZENTRUM**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Stefan Ścieszka
aus Żywiec
1984

Dekan: *Prof. Dr. med. W. Kozuschek*
Referent: *Dr. med. E. Arlt*
Korreferent: *Priv.-Doz. Dr. med. H.P. Harrfeldt*

Tag der mündlichen Prüfung: 29.08.1984

*Meiner lieben Mutter
in Dankbarkeit
gewidmet*

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Fragestellung	6
III. Material und Methodik	7
1. Versuchstiere und Versuchsvorbereitung	7
2. Chirurgische Präparationen	8
3. Registrierung der Aktionspotentiale	10
4. Statistische Methoden	12
IV. Ergebnisse	14
1. Der Einfluß der intravenösen Applikation von Neostigmin auf die N.-phrenicus-Aktivität unter Hyperventilation und Fentanyl-induzierter Atem- depression	14
2. Der Einfluß von Neostigmin auf die N.-phrenicus- Aktivität bei Applikation	17
2.1 ... auf die ventrolaterale Oberfläche der Medulla oblongata	17
2.2 ... in die A. vertebralis	17
3. Der Einfluß der intravenösen Applikation von Neostigmin auf die afferente Leitung des N. sinus	22
4. Der Einfluß von intravenös appliziertem Atropin auf den atmungsstimulierenden Effekt des Neostigmins	24
5. Der Einfluß von Neostigmin auf den Säure-Basen- Haushalt	24

V.	Diskussion	29
1.	Zentraler Einfluß von Neostigmin	29
2.	Der Einfluß von Neostigmin auf die chemosensiblen Areale	35
3.	Der Einfluß von Neostigmin auf die peripheren Chemorezeptoren	41
4.	Der Einfluß von Atropin auf den atemanregenden Effekt von Neostigmin	46
VI.	Beantwortung der Fragestellung	50
VII.	Zusammenfassung	52
VIII.	Literaturverzeichnis	54

I. Einleitung

Ein wesentlicher Fortschritt in der modernen Anästhesie war die Einführung der Muskelrelaxantien in die Klinik. Davor glich die Allgemeinanästhesie einer reversiblen Vergiftung. Um einigermaßen ausreichende Bedingungen für einen operativen Eingriff zu schaffen, mußten Betäubungsmittel in sehr hohen Dosen verabfolgt werden. Durch die Hemmung der Aktivität der quergestreiften Muskulatur konnte nun die Narkose wesentlich oberflächlicher gehalten werden. Man unterscheidet grundsätzlich zwei verschiedene Arten von Muskelrelaxantien. Als *leptocurcal* werden die Moleküle bezeichnet, die ähnlich dem Acetylcholin (ACh) eine depolarisierende Wirkung entfalten. *Pachycurcal* wirken Moleküle, die die Impulsübertragung auf den Muskel blockieren, indem sie eine Depolarisation der motorischen Endplatte durch ACh verhindern. Durch die wesentliche Ähnlichkeit der Eigenschaften und Struktur von Muskelrelaxantien und ACh konkurrieren beide an der neuromuskulären Endplatte. Zur Aufhebung der Wirkung von Muskelrelaxantien mit kompetitiver nicht depolarisierender Wirkung werden in der klinischen Anästhesie Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI) verwendet [105]. Das heißt, infolge des Esterasenblockes wird ACh an der motorischen Endplatte angereichert und konkurriert wiederum mit dem Muskelrelaxans an den Rezeptoren. Dieser Vorgang unterliegt dem Massenwirkungsgesetz. Dieser klassischen Auffassung steht die Meinung von RIKER [113, 114] sowie KUBA [73] umstritten gegenüber. Sie sehen die Ursache für den Kurareantagonismus der AChEI primär in einem praesynaptischen Angriffspunkt oder in einer direkten Wirkung auf die quergestreifte Muskulatur. Die oben angeführte Theorie soll nach ihren Aussagen nur eine untergeordnete Rolle spielen. Von RIKER [112] wird

sogar das ganze Konzept der Transmitterfunktion von ACh an der neuromuskulären Endplatte in Frage gestellt. Es ist jedoch unklar, ob diese, *in vitro* mit komplizierter Methodik erhobenen Befunde für die klinische Situation von Relevanz sind. Die in der Anästhesie am häufigsten verwendeten AChEI sind die beiden Carbaminsäure-Derivate *Neostigmin* (*Prostigmin*®) und *Pyridostigmin* (*Mestinon*®).

Neostigmin (Prostigmin®)

Neostigmin wurde von AESCHLIMANN und REINERT [1] 1931 synthetisiert und als peristaltikanregendes Medikament für Magen und Darm in die Klinik eingeführt. Die ersten Aussagen über die Verwendung von Neostigmin als *d*-Tubocurarin-Antagonist wurden von GRAY 1941 [51] gemacht. Bei Neostigmin handelt es sich um einen „oxydiaphorischen“ (säureübertragenden) Hemmstoff der Acetylcholinesterasen. Der Wirkungsmechanismus dieser oxydiaphorischen Hemmstoffe hat formale Ähnlichkeit mit der Hydrolyse von ACh, auf Grund dessen man die Carbaminsäure-Ester auch als unphysiologische Substrate der Esterasen bezeichnet hat (Abb. 1). Nach Bildung eines Enzym-Hemmstoff-Komplexes (EI) durch Anlagerung des positiv geladenen Stickstoffatoms an das anionische Zentrum wird das esteratische Zentrum carbamyliert, d.h. die Carbaminsäuregruppe wird dort durch kovalente Bindungen fest gebunden. Gleichzeitig dissoziiert der Alkohol-Anteil P₁ vom anionischen Zentrum ab. Beim nächsten Schritt kommt es dann zur hydrolytischen Abspaltung des Carbaminsäureanteils P₂ vom esteratischen Zentrum (Decarbamyloierung). Diese Reaktion verläuft im Gegensatz zur Deacetylierung sehr langsam, d.h. sie läuft anstatt in Millisekunden in Minuten ab. In dieser Zeit bleibt die Acetylcholinesterase (AChE) blockiert,

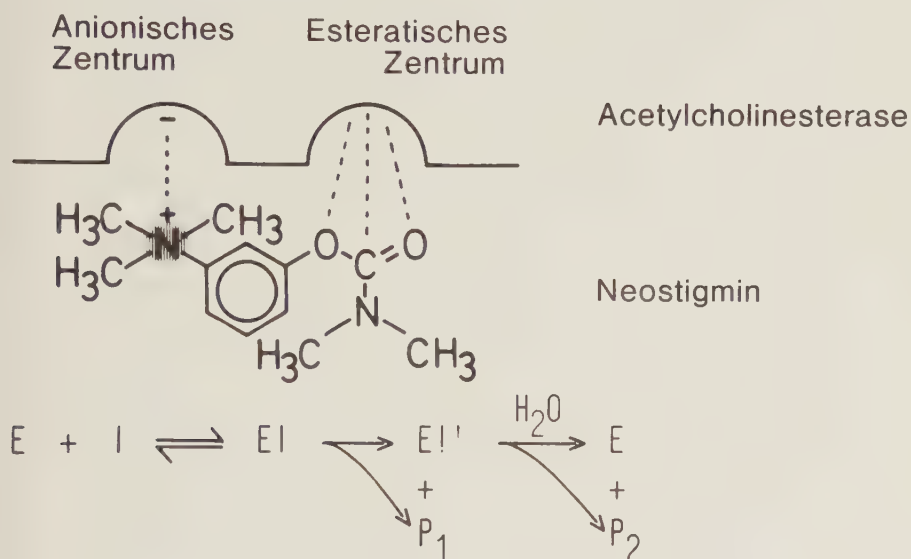


Abb. 1: Schematische Darstellung des Hemmungsmechanismus der „oxydiaphorischen“ Hemmstoffe am Beispiel von Neostigmin (n. F.T. SCHUH).

und ACh kann nicht abgespalten werden. Es häuft sich an der motorischen Endplatte an und antagonisiert dort die Wirkung der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien. Neben der erwünschten nikotinartigen Hauptwirkung an den neuromuskulären Synapsen muß auch mit den unerwünschten muskarinartigen Nebenwirkungen des Neostigmins an den postganglionären parasympathischen Synapsen gerechnet werden. Die von Neostigmin verursachten muskarinartigen Nebenwirkungen manifestieren sich in einer gesteigerten Sekretion der Bronchial-, Speichel-, Tränen-, Magen- und Darmdrüsen. Gleichzeitig kann es zur Kontraktion der glatten Muskulatur in den Bronchien, der Broncheriolen, der des Verdauungstraktes sowie der Harnleiter kommen. Diese Nebenwirkungen des Neostigmins auf die Lunge können zu erheblichen Ventilationsstörungen führen [18]. Als kardiale Nebenwirkungen des Neostigmins werden Herzinsuffizienz, Hypotonie und Bradykardie beschrieben. Um diese muskarinartigen Nebenwirkungen abzufangen, wurde bisher zumeist empfohlen, gleichzeitig Atropin zu applizieren. Unterschiedlich wird der zentrale Einfluß von AChEI auf die Atmung beurteilt. So wurde in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts von mehreren Autoren ein das Atemzentrum lähmender Einfluß des Neostigmins und des Physostigmins beschrieben [81]. In ihren Veröffentlichungen versuchten die einzelnen Autoren, unter den möglichen Einflußmechanismen die Wirkung der untersuchten Substanzen auf das zentrale Nervensystem (ZNS), auf die Atemmuskulatur bzw. auf beides für die beobachteten Erscheinungen verantwortlich zu machen [44, 122, 129, 130]. In Einzelfällen wurde beobachtet, daß Neostigmin und häufiger Physostigmin erregend auf die Ventilation wirken [32, 130]. Frühe Beiträge, in denen der erregende Effekt der AChEI auf die Atmung nachgewiesen werden konnte, waren die Arbeiten von

MODELL und KROP [95] und MODELL et al. [96]. Auch MILLER [88] beschreibt den atemstimulierenden Einfluß von intravenös verabreichtem Physostigmin und nach der Acetylcholinapplikation in den IV. Ventrikel. Das führte zu der Schlußfolgerung: *an den Neuronenendigungen der Medulla oblongata freigewordenes ACh kann die Atmung erregen*. Da das Neostigmin infolge des mitgeführten quartären Stickstoffatoms im Gegensatz zum Physostigmin die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringt [70, 123], ist es kaum wahrscheinlich, daß es auf zentralem Weg einen Einfluß auf die Atmung ausübt. An den peripheren Chemorezeptoren des Glomus caroticum sind Cholinesterase [69], nikotin-cholinerge Rezeptoren [29] und ACh selbst [154] zu finden. So ist es theoretisch möglich, daß AChEI in der Lage sind, die Atmung durch Konzentrationssteigerung von ACh im Glomus caroticum anzuregen. In der Mehrzahl der frühen Untersuchungen waren die Versuchstiere in tiefer Anästhesie bzw. im Zustand der Dezerebrierung und die Ventilation auf Grund der Thorax- und Zwerchfellbewegungen [122] sowie des Atemminutenvolumens [32] zu beurteilen. Da die AChEI einen myoneuralen Block hervorrufen, ist bei einem solchen Versuchsmodell die Analyse des Einflusses dieser Stoffe auf die Atmung schwierig. Es sei dabei hinzugefügt, daß die AChEI meist in letaler oder subletaler Dosis verabreicht wurden.

II. Fragestellung

Bisher fehlte es über den Einfluß von Neostigmin auf das Atemzentrum an Klarheit. Das Problem des zentralen Einflusses von Neostigmin ist deshalb von großer klinischer Relevanz, da unter Anästhesiebedingungen die Atemdepression durch die Gabe stark wirkender, zentral angreifender Analgetika wie auch durch Hypoventilation erheblich verstärkt wird. Bezüglich dieser Problematik sollen die von uns durchgeführten Untersuchungen innerhalb dieser vorliegenden Arbeit unter folgender Fragestellung bearbeitet werden:

1. Greift Neostigmin nach intravenöser Gabe neben seiner Wirkung an der motorischen Endplatte auch zentral am Atemzentrum in der Medulla oblongata im Sinne einer Depression oder Stimulation an?
2. Welchen Einfluß hat Neostigmin auf die durch Fentanyl oder Hyperventilation induzierte Atemdepression?
3. Kann durch die intravenöse Applikation von Neostigmin ein Einfluß auf die afferente Leitung des N. sinus nachgewiesen werden?
4. Hat Atropin, das allgemein in der Anästhesie vor der Gabe von Neostigmin oder als Mischspritze verabfolgt wird, Einfluß auf die Wirkung von Neostigmin?
5. Ist es in den vorliegenden Untersuchungen möglich, einen Einfluß von Neostigmin auf den Säure-Basen-Haushalt nachzuweisen?

III. Material und Methodik

1. Versuchstiere und Versuchsvorbereitung

Die Untersuchungen sind im *Physiologischen Institut der Medizinischen Akademie Warschau* sowie dem *Anästhesiologischen Institut der Ruhr-Universität Bochum – Marienhospital Herne 1* durchgeführt worden und fanden unter der Aufsicht von *Herrn Priv.-Doz. Dr. med. S. Majcherczyk* und später *Frau Dr. med. E. Arlt* statt. Als Versuchstiere wurden 34 Katzen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 2,2-3,8 kg verwendet. Die Tiere wurden entweder durch die intramuskuläre Verabfolgung von 10 mg/kg Körpergewicht Ketaminhydrochlorid (Ketamin-HCl®) oder durch Inhalation von Chloräthyl bzw. Äther narkotisiert. Die Weiterführung der Anästhesie für den endgültigen Untersuchungsvorgang erfolgte mit einem Gemisch von α -Chloralose und Karbamidsäureester (Urethan®) im Dosisverhältnis 40 mg und 200 mg/kg Körpergewicht. Die Versuchstiere wurden unter Chloralose-/Urethannarkose tracheotomiert und eine Trachealkanüle eingebunden. Bis zum Ableiten der Aktionspotentiale atmeten die Tiere spontan. Danach wurden die Tiere mit einer Dosis von 0,2 mg/kg Körpergewicht *d*-Tubokurarin relaxiert und mit Raumluft beatmet. Während der gesamten Versuchsdauer erhielten die Tiere Injektionen von 0,04 mg/kg Körpergewicht *d*-Tubokurarin intravenös in Abständen von 20-30 Minuten. Zur kontinuierlichen Registrierung des Blutdruckes (mit Statham Element und Elektromanometer der Firma Galileo) und Kontrolle des Säure-Basen-Haushaltes wurde in die Arteria femoralis ein Polyäthylenkatheter eingeführt. Die Registrierung des pH-Wertes, des P_{aO_2} und des P_{aCO_2} im arteriellen Blut erfolgte mittels eines Säure-Basen-Analysators ABL-1 der Firma Radio-

meter, Kopenhagen und der Bestimmung des end-tidal- CO_2 mittels eines Gasanalysators LB 2 der Firma Beckmann. In der ersten Phase der Experimente, d.h. während der Präparation der einzelnen anatomischen Nervenabschnitte, wurden die Tiere unter Normalventilation gehalten. Zur Sicherung einer entsprechenden Alkalireserve verabfolgten wir bei Auftreten eines Basenüberschusses von $\pm 2,0$ mMol/l kleine Dosen von 8,4% Natriumhydrogenkarbonat. Diese Korrektur der Alkalireserve hatte keinerlei Einfluß auf die Aktionspotentiale des N. phrenicus und des N. sinus. Die Körpertemperatur wurde rektal mittels eines Quecksilberthermometers gemessen und mit einem Heizkissen auf $+37^\circ\text{C}$ bis $+37,6^\circ\text{C}$ konstant gehalten.

2. Chirurgische Präparationen

Die Beurteilung des Einflusses von Neostigmin auf das Atemzentrum basierte auf einer Analyse der bioelektrischen Aktivität des N. phrenicus. Zweck der chirurgischen Präparation war folgender:

- a) Freilegung des Nervus phrenicus
- b) Freilegung des Nervus sinus
- c) Freilegung der chemosensiblen Areale auf der ventrolateralen Oberfläche der Medulla oblongata
- d) Einführung der Applikationskanüle in die Arteria subclavia zwecks Verabreichung der Substanzen in die Arteria vertebralis.

Zu a):

Der N. phrenicus wurde vom ventrolateralen Zugang aus freigelegt. Nach Ausführung eines sagittal-lateralen Hautschnittes sind nachstehende Muskeln durchtrennt worden: M. trapezius, M. sternocleidomastoideus und M. levator scapulae. In

Höhe von C₅ konnte die Nervenwurzel gefunden und über eine Strecke von 15-20 mm freipräpariert werden. Der isolierte Nerv wurde sofort mit auf +37°C erwärmtem flüssigen Paraffin benetzt und in eine Hautfalte eingebettet. Der zweite N. phrenicus blieb intakt.

Zu b):

Der N. sinus wurde durch craniale Weiterführung des vorausgegangenen Hautschnittes ebenfalls von ventral her unter Verwendung eines Operationsmikroskopes (Kolposkop 2, 10-16-fache Vergrößerung) an der Abzweigung vom N. glossopharyngeus identifiziert und über eine Länge von ca. 8 mm aus dem Bindegewebe herauspräpariert. Für den Potentialabgriff zur Registrierung der Chemorezeptorenaktivität mußten nach der N. sinus-Durchtrennung kleine Faserbündel und einzelne Fasern abgespalten werden. Der so isolierte Nerv wurde ebenfalls in flüssiges Paraffin eingebettet.

Zu c):

Um die chemosensiblen Areale der Medulla oblongata freilegen zu können, mußten oberhalb der Tracheotomie die Trachea und der Ösophagus durchtrennt und beide dann nach kranial verlagert werden, um Zutritt zum Os occipitalis zu erhalten. Nach Präparation der zu verdeckenden Muskulatur wurde es dann mit 4-5 mm Durchmesser trepaniert, um die Dura zu exponieren, die aber bis zum Ende aller chirurgischen Präparationen unberührt blieb. Erst unmittelbar vor Beginn des eigentlichen Experimentes wurde die Dura an zwei Stellen perforiert, um durch die erste Öffnung einen Polyäthylenkatheter von 0,8 mm Durchmesser in die Tiefe von 4-6 mm einzuführen. Die zweite Öffnung diente dem ungehinderten Liquorabfluß. Der Liquorüberschuß wurde durch aufgelegtes Labor-Fliespapier aufgesaugt.

Zu d):

Nach Durchtrennung von *M. pectoralis major* und *M. sternocleidomastoideus* wurde die *A. axillaris* aufgesucht und deren Verlauf entlang bis zur *A. subclavia* hin die *A. omocervicalis*, die *A. costocervicalis* und die *A. thoracia lateralis* unterbunden [22]. Am Abgang der *A. vertebralis* aus der *A. subclavia* wurde ebenfalls ein Polyäthylenkatheter eingeführt (Abb. 2). Wir wählten die linke *A. subclavia* wegen der weitaus günstigeren anatomischen Lage. Durch anatomisch-histologische Untersuchungen von RENEMAN [110], CRAGG und Mitarbeitern [21], PORSIUS [108] und GILLILAN [50] wurde der Beweis erbracht, daß bei Katzen die Aa. *vertebrales* das untere Stammhirn sowie die chemosensiblen Gebiete der *Medulla oblongata* versorgen. Nach Beendigung des Experimentes wurde die Lage des Katheters sowie die Ligaturen der Abzweigungen der *A. subclavia* auf korrekten Sitz überprüft.

3. **Registrierung der Aktionspotentiale**

Die Aktionspotentiale folgender Nerven sind registriert worden:

- a) des N. *phrenicus*,
- b) des N. *sinus*.

Dazu wurden selbstgefertigte Platinelektroden mit 3 mm Polabstand verwendet. Die Elektroden waren unmittelbar mit einem Wechselstrom-Differenzverstärker der Firma Galileo (Modell R 36 ZM, Eingangswiderstand $2 \cdot 10^6$ mOhm, Frequenzbereich 60-3000 Hz.) verbunden. Nach der Signalverstärkung wurden die Aktionspotentiale auf dem Bildschirm eines Oscillographen der Firma Tektronix beobachtet und unabhängig davon in ein akustisches Signal umgewandelt. Die eintref-

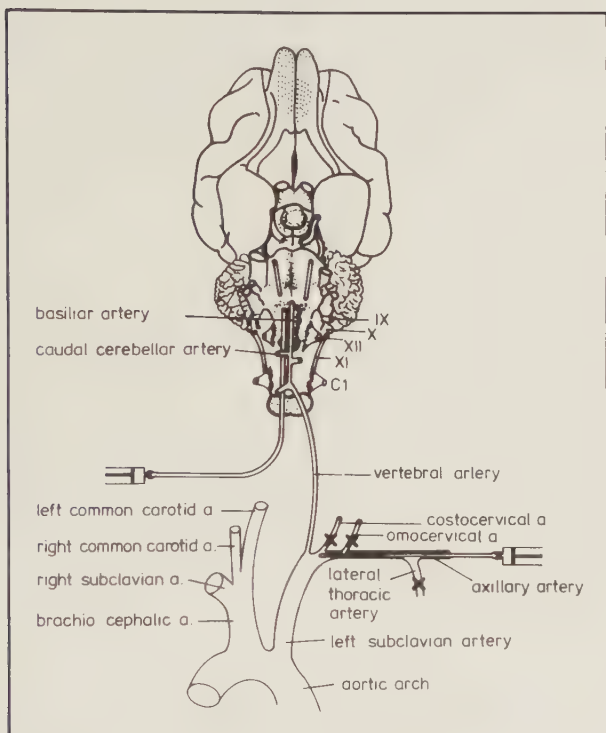


Abb. 2: Schematische Darstellung über die Verabreichung von Neostigmin auf die ventrolaterale Oberfläche der Medulla oblongata und in die A. vertebralis (Anatomie n. J.E. CROUCH, 22).

fenden Signale wurden dann mittels eines RC-Gliedes über eine willkürlich veränderbare Zeitkonstante (zwischen 0,1 und 0,2 s) integriert. Nach Untersuchungen von COHEN [15] steht bei dieser Methode die Amplitude des integrierten Signals in Korrelation zur Amplitude und Frequenz des Eingangssignals. Am N. sinus erfolgte die Messung der afferenten Leitung des durchtrennten Nerven sowohl an den abgespaltenen mehrfasrigen Bündeln als auch an Einzelfasern. Nach erfolgter Elimination der Barorezeptor-Faserbündel (charakteristischer Herzrhythmus) wurden die Chemorezeptorenfasern zusätzlich durch Beigabe von hyperkapnischen und hypoxischen Mischungen (8% CO₂ und 10% O₂) und durch Beigabe von 100%igem Sauerstoff zur Inspirationsluft sowie durch die Anoxie identifiziert. Die abgeleiteten Signale beider Nerven wurden im Verlauf der Experimente mit einem Spiegelgalvanometer-8-Kanal-Schnellschreiber der Firma Galileo auf lichtempfindliches Kodak-Fotopapier *Direct-Print* im zeitlichen Ablauf aufgezeichnet. So sollte ein ausreichender Aufschluß über das elektrophysiologische Verhalten dieser anatomischen Strukturen erhalten werden.

4. Statistische Methoden

Das Äquivalent des Atemminutenvolumens wurde als Produkt aus der im Verlauf von 30 s gemessenen Atemfrequenz und der durchschnittlichen integrierten Millimeteramplitude des N. phrenicus-Aktionspotentials berechnet.

Die Ergebnisse sind in Bezug auf die Kontrollwerte bei den jeweils gleichen Versuchstieren in Prozent ausgedrückt worden. Dabei wurde der Kontrollwert zu Beginn des Experiments über Spontanatmung, also in Normalventilation, erfaßt. Dieser Kontrollwert wurde von uns als Ausgangswert mit 100%

angenommen. Die Analyse der Resultate wurde mittels eines Computers der Firma Compucorp (Modell 423 G) durchgeführt. Die statistische Varianz der Mittelwertdifferenzen ist mit Hilfe des „t-Test for Correlation Means“ SX-003 A berechnet worden. Die Schlußergebnisse wurden in Form von Diagrammen, Tafeln und abgebildeten Meßkurven dargestellt.

IV. Ergebnisse

1. Der Einfluß der intravenösen Applikation von Neostigmin auf die N.-phrenicus-Aktivität unter Hyperventilation und Fentanyl-induzierter Atemdepression

Die Untersuchung des Einflusses von Neostigmin auf die N.-phrenicus-Aktivität wurde tierexperimentell unter klinischen Bedingungen durchgeführt. Nach Ableitung der N.-phrenicus-Aktivität wurden die Tiere hyperventiliert. Dabei wurden P_{aCO_2} -Werte zwischen 20-25 mm Hg im arteriellen Blut gemessen. Diese Hyperventilation führte zu einer signifikanten Abnahme und in einzelnen Fällen zur völligen Unterdrückung der N.-phrenicus-Aktivität. Wurde den Katzen eine Dosis von 0,04 mg Neostigmin pro kg Körpergewicht intravenös appliziert, kam es zur signifikanten Zunahme ($743\% \pm 105\%$ SD) des Ventilationsäquivalents. Die Aktivitätsfrequenz zeigte jedoch keine signifikanten Veränderungen ($p = 0,09$) (Abb. 3). Der Wirkungseintritt des Neostigmins auf die N.-phrenicus-Aktivität erfolgte nach Ablauf von $43,1 \text{ s} \pm 6,4 \text{ s}$ (Abb. 4). Die Wirkungsdauer betrug durchschnittlich 60 Minuten. Sowohl bei der Praemedikation als auch bei der Allgemeinanästhesie wurden unterschiedliche, jedoch nicht unerhebliche Mengen von Analgetika verabfolgt. Diese Analgetika sind zumeist Morphinabkömmlinge, die erfahrungsgemäß eine erhebliche Atemdepression hervorrufen. Nach der intravenösen Applikation von 0,07 mg/kg Körpergewicht Fentanyl® kam es zur Antibition der N.-phrenicus-Aktivität. Hier erfolgte, wie unter den oben aufgeführten Experimenten mit Hyperventilation, die intravenöse Gabe von Neostigmin.

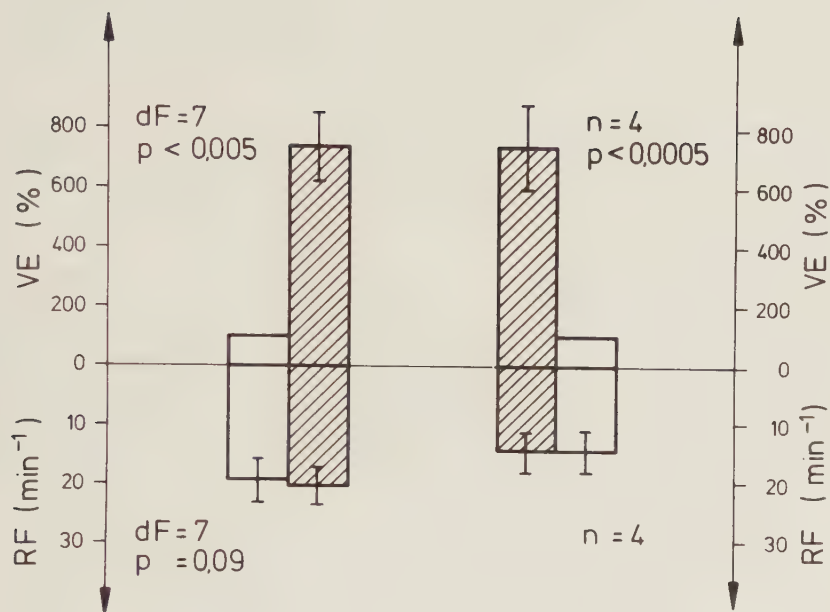
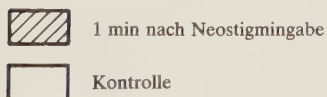


Abb. 3: Einfluß von intravenös verabreichtem Neostigmin auf die N.-phrenicus-Aktivität bei Hyperventilation (links im Bild) und nach vorheriger Fentanyl®-Gabe (rechts im Bild).
 VE – Das Äquivalent des Atemminutenvolumens
 RF – Atemfrequenz



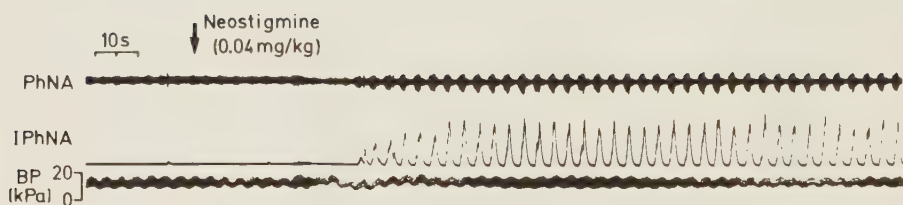


Abb. 4: Einfluß von intravenös verabreichtem Neostigmin auf die N.-phrenicus-Aktivität (*direkte Aufnahme*) bei Hyperventilation.

PhNA – N.-phrenicus-Aktivität

IPhNA – Integrierte N.-phrenicus-Aktivität

BP – Blutdruck

Es konnten hier bei beiden Versuchsreihen gleiche Ergebnisse registriert werden. Die Zunahme der N.-phrenicus-Aktivität betrug in der zweiten Experimentreihe $738\% \pm 139\%$ SD bei unveränderter Frequenz und einer Latenzzeit von $53,7 \text{ s} \pm 4,6 \text{ s}$ SD (Abb. 5).

2. Der Einfluß von Neostigmin auf die N.-phrenicus-Aktivität bei Applikation ...

2.1 ... auf die ventrolaterale Oberfläche der Medulla oblongata

Zu Versuchsbeginn applizierten wir bei jedem Experiment 0,3 ml Liquor auf die ventrolaterale Oberfläche der Medulla oblongata, wobei wir keine Veränderung der N.-phrenicus-Aktivität registrieren konnten. Nach der Verabfolgung von 0,04 mg Neostigmin/kg Körpergewicht in einem Volumen von 0,3 ml ebenfalls auf die ventrolaterale Oberfläche der Medulla oblongata erfolgte bei allen Versuchen ein signifikanter Anstieg der N.-phrenicus-Amplitude ($273,6\% \pm 72,1\%$ SD) (Abb. 6) sowie ein signifikanter Anstieg des als N.-phrenicus-Aktivität ausgedrückten Ventilationsäquivalentes ($282\% \pm 147\%$ SD) in Bezug auf die Kontrolle (Abb. 7). Daneben wurde auch die Zunahme der Erregungsfrequenz des Nervus phrenicus beobachtet (Abb. 7). Die Latenzzeit der Reizantwort betrug $29,7 \text{ s} \pm 2,4 \text{ s}$ SD (Abb. 6).

2.2 ... in die A. vertebralis

Die Abb. 8 zeigt den Einfluß der Verabfolgung von 0,04 mg/kg Körpergewicht Neostigmin in die A. vertebralis.



Abb. 5: Einfluß von intravenös verabreichtem Neostigmin auf die N.-phrenicus-Aktivität (*direkte Aufnahme*) nach vorheriger Fentanyl®-Gabe.

- PhNA – N.-phrenicus-Aktivität
- IPhNA – Integrierte N.-phrenicus-Aktivität
- BP – Blutdruck

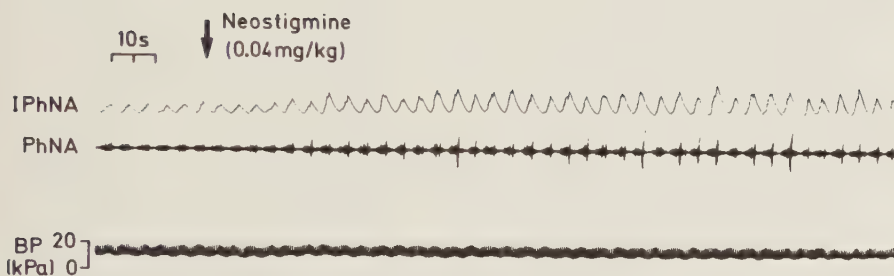


Abb. 6: Einfluß von Neostigmin auf die N.-phrenicus-Aktivität bei Applikation auf die ventrolaterale Oberfläche der Medulla oblongata.

PhNA – N.-phrenicus-Aktivität
 IPhNA – Integrierte N.-phrenicus-Aktivität
 BP – Blutdruck

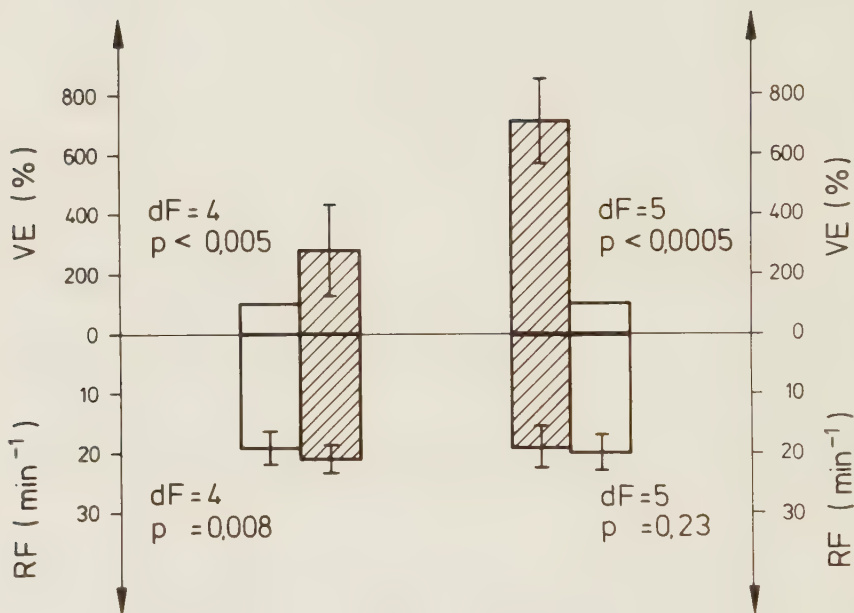
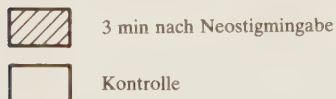


Abb. 7: Einfluß von intravenös verabreichtem Neostigmin auf die N. phrenicus-Aktivität bei Applikation auf die ventrolaterale Oberfläche der Medulla oblongata (*links* im Bild) und in die A. vertebralis (*rechts* im Bild).

VE – Das Äquivalent des Atemminutenvolumens

RF – Atemfrequenz



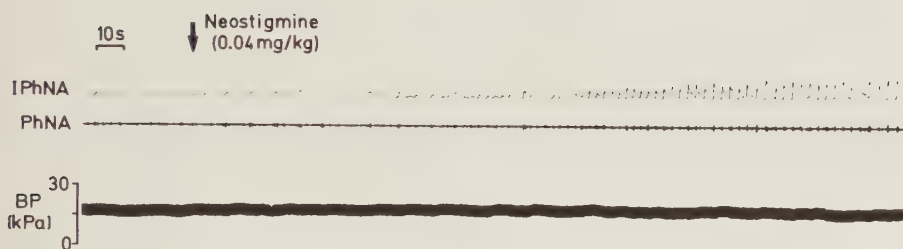


Abb. 8: Einfluß von intravenös verabreichtem Neostigmin auf die N.-phrenicus-Aktivität (*direkte Aufnahme*) bei Applikation in die A. vertebralis.

PhNA – N.-phrenicus-Aktivität
 IPhNA – Integrierte N.-phrenicus-Aktivität
 BP – Blutdruck

Hier erfolgt eine Zunahme des Ventilationsäquivalents um $706\% \pm 133\%$ SD gegenüber den Ausgangswerten (Abb. 7, rechts im Bild), wobei die Erregungsfrequenz ($p = 0,23$) keine statistisch signifikanten Veränderungen zeigt. Die Latenzzeit bei intraarterieller Applikation von Neostigmin betrug $135,6 \text{ s} \pm 29,9 \text{ s SD}$.

3. Der Einfluß der intravenösen Applikation von Neostigmin auf die afferente Leitung des N. sinus

Arterielle, chemorezeptive Reflexe werden bereits schon seit mehr als 50 Jahren untersucht. Seitdem im Jahre 1939 EULER die ersten brauchbaren Bioelektrogramme des N. sinus erhielt, werden in den meisten Fällen der durchgeführten Untersuchungen die Aktionspotentiale dieses Nervs als Zwischenabbildungssignal für die Bewertung des Erregungszustandes der peripheren Chemorezeptoren abgegriffen. Im vorliegenden Fall wurden für die Beurteilung der afferenten Leitung die Aktionspotentiale an abgespaltenen Fasern des durchschnittlichen N. sinus registriert. Vor jeder Messung wurde ein hypoxisches ($10\% \text{ O}_2$) und ein hyperkapnisches ($8\% \text{ CO}_2$) Atemgemisch verabreicht, um einen eindeutigen Nachweis zu erbringen, daß es sich bei der betreffenden Faser um eine Chemorezeptorfaser handelt. Nach Registrierung der typischen Reizantwort bei durchgeführter Kontrollmessung wurde Neostigmin in einer Dosierung von $0,04 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht intravenös verabreicht. Bei sämtlichen Versuchen konnte ein großer Anstieg der Impulsfrequenz nachgewiesen werden. Abb. 9 zeigt eine typische Reizantwort einer Chemorezeptorfaser auf intravenös appliziertes Neostigmin. Es erfolgte eine bedeutende Zunahme der Aktivität des N. sinus. Die durch-

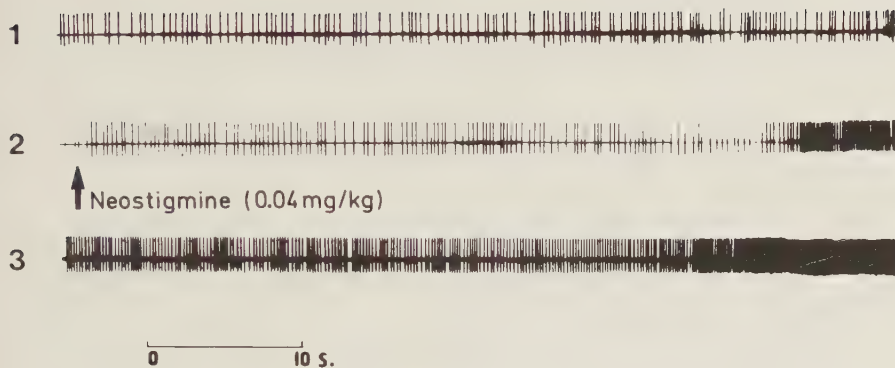


Abb. 9: Einfluß von intravenös verabreichtem Neostigmin auf die Chemorezeptorfaseraktivität im N. sinus.

schnittliche Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt betrug dabei $48,8 \text{ s} \pm 2,9 \text{ s SD}$, wobei die Wirkung durchschnittlich 50-60 Minuten dauerte.

4. Der Einfluß von intravenös appliziertem Atropin auf den atmungsstimulierenden Effekt des Neostigmins

Da unter klinischen Bedingungen Neostigmin fast ausschließlich in Kombination mit Atropin verabfolgt wird, sollte der Einfluß von Atropin auf den atmungsstimulierenden Effekt des Neostigmins untersucht werden. Wie unter klinisch üblichen Bedingungen wurde $0,015 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht Atropin 10 s vor der Verabreichung des Neostigmins appliziert. Die Reizantwort des Atmungssystems wurde bei dieser Versuchsreihe aus dem registrierten Aktionspotentialverlauf am N. phrenicus abgeleitet. Sein typisches Verhalten ist aus Abb. 10 ersichtlich. Nach der vorausgegangenen Verabfolgung von Atropin bleibt das darauf applizierte Neostigmin ohne Einfluß auf die N.-phrenicus-Aktivität. Es wird also festgestellt, daß Atropin die in früheren Experimenten festgestellte Erregung der Atmung durch Neostigmin vollkommen aufhebt.

5. Der Einfluß von Neostigmin auf den Säure-Basen-Haushalt

Bei allen von uns durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen wurde der Säure-Basen-Haushalt kontrolliert. Da bekannt ist, daß Neostigmin eine Zunahme der Bronchialsekretion sowie auch eine Bronchialkontraktion bewirken kann, muß als Folge dieser Nebenwirkungen des Neostigmins eine Ventilationsstörung angenommen werden. Diese Störungen

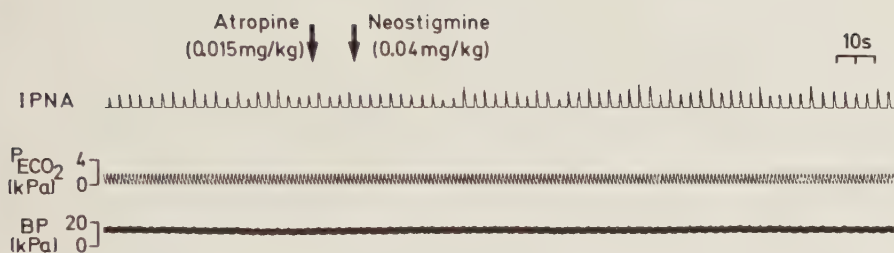


Abb. 10: Der Einfluß von intravenös appliziertem Atropin und Neostigmin auf die N.-phrenicus-Aktivität.

- IPNA – Integrierte N.-phrenicus-Aktivität
- P_{ECO_2} – Endexpiratorische CO_2 -Konzentration
- BP – Blutdruck

würden zu einer erneuten Erregung der peripheren Chemorezeptoren und damit zum Anstieg der N.-phrenicus-Aktivität führen. Wir kontrollierten, ob der oben angeführte Mechanismus die durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen beeinflussen konnte. So wurden bei der Mehrzahl der Untersuchungen 10 s vor und 60 s nach Neostigmin-Applikation arterielle Blutgasanalysen durchgeführt. Mittels eines Säure-Basen-Analysators ABL-1 der Firma Radiometer wurde der pH-Wert der P_{aO_2} und P_{aCO_2} bestimmt. Bei einem Teil der Untersuchungen wurde mit einem Kapnographen die endexpiratorische CO_2 -Konzentration kontinuierlich gemessen. Die Ergebnisse sind in einem Säulendiagramm dargestellt (Abb. 11, Abb. 12). Wie eingangs gesagt, wurde bei allen Versuchen unter Hyperventilation gearbeitet, so daß die Ausgangswerte vor Neostigmingabe diesen Zustand widerspiegeln. In Abb. 12 wird im Histogramm der Einfluß der Neostigmin-Applikation auf den P_{aCO_2} und den pH-Wert im arteriellen Blut dargestellt. Es geht daraus hervor, daß durch Neostigmingabe keine statistisch signifikanten Veränderungen bewirkt werden ($p = 0,76$; $p = 0,07$). Der Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut weist ebenfalls keine wesentlichen Schwankungen auf ($p = 0,1$). Damit kann man annehmen, daß im entscheidenden Moment des Experiments der Säure-Basen-Haushalt konstant geblieben ist.

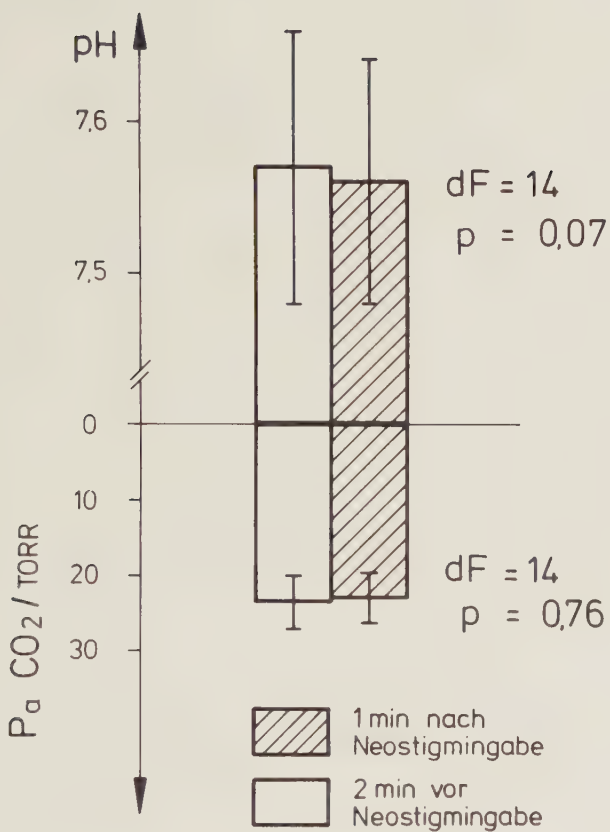


Abb. 11: Der Einfluß von intravenös verabreichtem Neostigmin auf pH und $P_a \text{ CO}_2$ im arteriellen Blut.

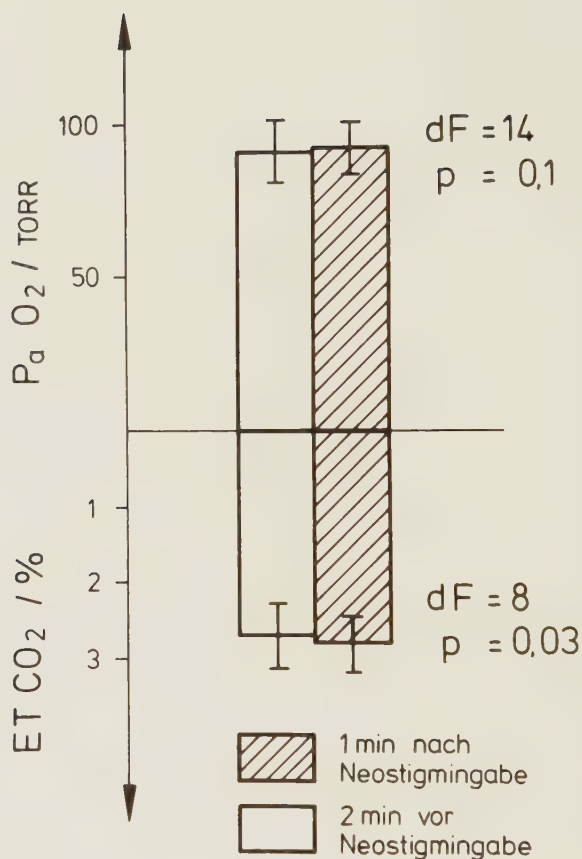


Abb. 12: Der Einfluß von intravenös appliziertem Neostigmin auf $P_a O_2$ und endexpiratorische CO_2 -Konzentration.
 $ETCO_2$ – endexpiratorische CO_2 -Konzentration

V. Diskussion

1. Zentraler Einfluß von Neostigmin

Die ersten Mitteilungen über einen depressiven oder stimulierenden Einfluß von AChEI auf die Atmung wurden bereits in der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts von verschiedenen Autoren [7, 57, 117] veröffentlicht. Den ersten sicheren Nachweis, daß ACh für diesen Effekt verantwortlich gemacht werden kann, erbrachte im Jahre 1943 DIKSHIT [26]. Zur gleichen Zeit erschienen die ersten Mitteilungen über den Einfluß von Neostigmin auf die Atmung. VERZAR et al. [146] wiesen 1937 tierexperimentell bei intravenöser Injektion von Neostigmin und Physostigmin einen depressiven Einfluß auf die Atmung nach. Eine sorgfältige Analyse der Wirkung von Neostigmin und ACh auf die Atmung führten SCHWEITZER und WRIGHT [130] durch. Dabei konnten sie experimentell an Kaninchen nachweisen, daß die intravenöse Applikation von 0,5 mg Neostigmin zu einer erheblichen Atemdepression führt, während eine niedrigere Dosierung von Neostigmin zu einer Steigerung der Atemfrequenz sowie der Erhöhung der Atemamplitude führt. Die vorherige Gabe von 1 mg Atropin pro kg Körpergewicht oder mehr reduzierte den atemdepressiven Einfluß des Neostigmins auf das Atemzentrum. Ähnliche Ergebnisse wurden von den gleichen Untersuchern im Tierexperiment unter Durchtrennung beider Vagusnerven und der Entfernung der Carotissini erzielt. Hierbei war die durch Neostigmin bedingte Atemdepression verstärkt und wesentlich schwieriger durch Atropin zu antagonisieren. Im Zusammenhang mit diesen Untersuchungsergebnissen wurden von den oben genannten Autoren vier mögliche Mechanismen diskutiert:

1. Der Einfluß der durch Neostigmin verursachten Blutdruckschwankungen auf die Atmung;
2. die Wirkung von Neostigmin auf die peripheren Chemorezeptoren;
3. die Entwicklung einer neuromuskulären Blockade;
4. der zentrale Einfluß von Neostigmin auf das Atemzentrum.

Man legte sich weitgehend auf eine direkte Wirkung von Neostigmin auf das Atemzentrum fest. Es war dabei überraschend, daß die Autoren den zentralen Einfluß von Neostigmin so deutlich herausstrichen, obwohl Neostigmin auf Grund seines mitgeführten quaternären Stickstoffatoms die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringt [70, 123]. Dadurch erscheint es unwahrscheinlich, daß Neostigmin auf zentralem Weg Einfluß auf die Atmung nimmt. Diese Ergebnisse stehen den Untersuchungen von denselben Autoren [130] entgegen, die nach Physostigmingabe eine wesentlich geringere Atemdepression fanden. Physostigmin durchdringt im Gegensatz zu Neostigmin die Blut-Hirn-Schranke und ist ebenso ein wirkungsvoller AChEI. HEYMANS et al. [60] konnte an Überkreuzversuchen mit Hunden nachweisen, daß Neostigmin in einer Dosierung von 0,75-2,0 mg intravenös keine Wirkung entfaltet. Zu gleichen Ergebnissen sind ERDMANN et al. [32] gelangt, wobei nur eine sehr hohe Dosierung (0,25 mg/kg Körpergewicht) eine leicht stimulierende Wirkung ausüben soll. Der Einfluß von Neostigmin, Physostigmin, DFP, Parathion und anderen AChEI auf die Atemfrequenz und pulmonale Ventilation wurde von PAULET [104] tierexperimentell untersucht. Verabfolgte er diese Medikamente in geringer Dosierung ($\leq 1/3$ LD 50) intravenös, so kam es allgemein zur Hyperventilation. Bei höherer Dosierung ($\geq 1/2$ LD 50) konnte PAU-

LET eindeutig eine depressive Wirkung nachweisen. Nach seiner Darstellung soll Atropin den Wirkungseinfluß von Physostigmin und DFP vermindern. Es hat jedoch bei Neostigmin und Parathion keinen Einfluß. 1958 hat SCHAUMANN [123] nachgewiesen, daß die intravenöse Applikation von Physostigmin dem atemdepressorischen Einfluß von Morphinum hydrochloricum entgegenwirkt, während Neostigmin nur durch Injektion in das Liquor cerebrospinalis einen solchen Effekt aufweist. Nach intravenöser Injektion beider Medikamente ohne vorherige Verabreichung von Morphin kommt es zu einer Atemdepression, wobei bei diesem Effekt eine periphere Komponente eine Rolle spielen kann. Das veranlaßte SCHAUMANN und JOB [124] mittels einer besonderen Methodik nochmals die Wirkung von tertiären und quartären AChEI zu überprüfen. Sie benutzten eine Methode, mit der die bioelektrische Aktivität des Nerven und die Muskelkontraktion gleichzeitig registriert werden können. Da bei der Atemmuskulatur günstige anatomische Verhältnisse vorliegen, d.h. die vom Atemzentrum ausgehenden Impulse laufen symmetrisch über beide Nn. phrenici zum Diaphragma, kann man die Aktionspotentiale vom zentralen Stumpf des einen Nerven ableiten und gleichzeitig die Kontraktionen der anderen innervierten Diaphragmahälfte registrieren. Für ihre Untersuchungen benutzten die Autoren starke, *irreversibel* wirkende AChEI wie Phospholine (MI 217) und sein tertiäres analogue Compound 217-A0, die in die V. jugularis injiziert wurden. Auf Grund seines quarternären Stickstoffatoms kann Phospholine die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringen [71] und selbst hohe Dosierungen wie 2 mg/kg Körpergewicht zeigten keinen Einfluß auf das Atemzentrum, jedoch eine deutlich neuromuskuläre Blockade. Compound 217-A0 dagegen erzeugt in einer Dosierung von 0,1-0,3 mg/kg Körpergewicht eine erhebliche

Atemdepression, aber wiederum keinerlei Einfluß auf die neuromuskuläre Endplatte. Aus diesen Untersuchungen folgerten diese Autoren, daß die Atemdepression nach der intravenösen Gabe von AChEI auf einem zentralen Wirkungsmechanismus beruhte. Sie steht mit den Meinungen von MODELL und KROP [96] in Einklang. Einige andere Autoren sind jedoch der Meinung, daß das Auftreten einer Ateminsuffizienz nach Gabe von AChEI auf einer Bronchialkonstriktion wie auch verstärkter Bronchialsekretion oder aber einer neuromuskulären Blockade basiert [30, 72, 144]. Wie aus den oben aufgeführten Arbeiten zu erkennen ist, beschreibt die Mehrzahl der Autoren eine Atemdepression nach Verabreichung hoher Dosen meistens sog. *irreversibler AChEI*. Die Untersucher richteten ihr Hauptaugenmerk dabei auf die Klärung des möglichen Mechanismus der Beeinflussung des zentralen Atmungsantriebes im Sinne einer Depression. Nur wenige unternahmen den Versuch, den Einfluß geringer Dosen von AChEI auf die Atmung zu untersuchen [18, 81]. Trotz unterschiedlicher Dosierung dieser AChEI ist sich die Mehrzahl der Autoren einig, daß Physostigmin und Neostigmin sowohl eine Stimulation als auch eine Depression der Atmung hervorrufen können, wobei letztere auf eine zu hohe Dosierung zurückgeführt werden muß. Die hier erwähnten Studien wurden meist mit einer unzureichenden Methodik durchgeführt, so daß bisher noch keine klare Aussage über den Einfluß von AChEI auf die Atmung möglich war. Bei einigen Untersuchungen wurde die Ventilation mittels Thorax- und Zwerchfellbewegungen gemessen oder die Spirometrie verwendet. Außerdem muß festgestellt werden, daß nur ganz vereinzelte Untersuchungen mit Neostigmin unter Anwendung von Muskelrelaxantien durchgeführt wurden. So haben wir mit unserer ersten Versuchsreihe mit der klinischen Praxis identische Bedingungen geschaffen. Das

heißt, wir führten die Untersuchungen in Hyperventilation und unter Gabe von Fentanyl® durch. Die Ventilation wurde mittels Ableitung der N.-phrenicus-Aktivität gemessen, da diese Methode allgemein als Äquivalent der zentralen Atmungsaktivität angesehen wird. Wir fanden, daß Neostigmin die N.-phrenicus-Aktivität bei viel geringerer Dosierung als in der Literatur angegeben beeinflusst. Der atemstimulierende Effekt ist so erheblich, daß er dem depressiven Einfluß, der im Experiment durchgeführten Hyperventilation und der Verabfolgung hoher Dosen Fentanyl® entgegenwirken kann. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zur Meinung vieler Autoren [104, 123, 130, 131]. Sie wiesen eher einen durch Neostigmin hervorgerufenen depressiven Einfluß auf die Atmung nach. Wahrscheinlich sind diese gegensätzlichen Berichte im erheblichen Unterschied der Dosierung von Neostigmin zu suchen. Während wir die klinisch angewandte Dosierung von Neostigmin nie überschritten (höchste Totaldosis 0,16 mg), schwankt die der oben aufgeführten Autoren zwischen 0,3-2,0 mg. Außerdem erlaubt die Ableitung der N.-phrenicus-Aktivität einen objektiven Nachweis über die Aktivität des Atemzentrums ohne Störung durch periphere Einflüsse. Die von uns gewonnenen Ergebnisse stimmen jedoch mit WEINSTOCK [142] überein. Sie experimentierte an spontanatmenden Kaninchen, und zur Beurteilung der Atmung benutzte sie die Kontrolle des arteriellen Säure-Basen-Haushaltes. Die Dosierung von Neostigmin erfolgte mittels einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von 1-2,5 µg/kg/min. Obwohl andere Versuchstiere verwendet wurden und sich Unterschiede in der Methodik feststellen lassen konnten, waren WEINSTOCK et al. in der Lage, den atemstimulierenden Effekt von Neostigmin nachzuweisen. Besondere Aufmerksamkeit verdient die Tatsache, daß Neostigmin bei intravenöser Gabe ebenfalls in

der Lage ist, dem zentral angreifenden atemdepressiven Einfluß von Fentanyl® entgegenzuwirken. Es ist allgemein bekannt, daß Opiate sowie deren Abkömmlinge eine Atemdepression hervorrufen, indem sie die Empfindlichkeit des Atemzentrums gegenüber CO₂ beträchtlich vermindern [64]. Der zentrale Angriffspunkt dieser Wirkung wurde nach FLOREZ et al. [47] im Jahre 1968 im unteren Anteil des Stammhirns nachgewiesen. In diesem Zusammenhang konnten einige Autoren an den verschiedensten Versuchstieren eindeutig zeigen, daß Opiate in der Lage sind, die Freisetzung von ACh im ZNS zu hemmen [27, 65, 141, 154]. In Verbindung mit dem von ihnen beschriebenen Mechanismus wäre denkbar, daß Neostigmin als AChEI dem Opiateinfluß auf das Atemzentrum durch zentralbedingte Hemmung der Hydrolyse von ACh entgegenwirken kann. Da jedoch Neostigmin auf Grund seiner Struktur nicht in der Lage ist, die Blut-Hirn-Schranke zu durchdringen, ist der Mechanismus – wie oben beschrieben –, nicht zu erklären. Um der Klärung dieses Problems näher zu kommen, wurde von uns in der zweiten Versuchsreihe die Auswirkung der Applikation von Neostigmin auf die ventrolaterale Oberfläche der Medulla oblongata und dessen Injektion in die A. vertebralis untersucht.

2. Der Einfluß von Neostigmin auf die chemosensiblen Areale

Die Untersuchungen über den zentralen Mechanismus der Atemregulation gehen sehr weit zurück. Im Jahre 1883 führte FREDERICQ [49] eine lokale Unterkühlung des hinteren Anteils des vierten Ventrikels durch und bemerkte dabei eine Abnahme der Atemtätigkeit bis zum völligen Atemstillstand. Ähnliche Beobachtungen machten NICHOLSON [98] sowie HESS [55]. Unter Applikation verschiedener chemischer Substanzen auf den Boden des IV. Ventrikels konnten ebenfalls Veränderungen der Atmung nachgewiesen werden. So beobachtete zum Beispiel CLEMENTI [13] eine starke Zunahme der Atemfrequenz bei der Gabe von 0,3-3%iger Lobelinlösung, während NICHOLSON et al. [99] bei der Anwendung von Kokain oder Nikotin eine Abnahme sahen. Die ersten Untersuchungen über eine genaue Lokalisation der chemosensiblen Areale im ZNS gehen auf Experimente von COMROE [20] zurück. Durch direkte Applikation geringer Mengen von Pufferlösung mit verschiedenem pH/CO₂-Verhältnis in die Nähe der klassischen Atemzentren von PITTS, MOGOUN und RANSON [106] konnte er eine leichte Zunahme der Atemtiefe feststellen. Zur Annahme vom Vorhandensein zentraler, chemosensibler Areale führten Untersuchungen von LEUSEN [76, 77], indem er mit künstlichem Liquor mit unterschiedlichen pH/CO₂-Werten die Hirnkammern perfundierte und es direkt proportional dem pH-Wert zur Zunahme des Atemminutenvolumens kam. Dieses Ergebnis bildete die Grundlage für weitere Forschungen auf dem Gebiet der Atemregulation, z.B. durch LOESCHCKE et al. [79, 80] im Jahre 1958. Sie konnten durch Denervierung der peripheren Chemorezeptoren unter Prokainperfusion der Medulla oblongata eine Abnahme der Ventilation

bzw. einen Atemstillstand nachweisen. Das Prokain blieb jedoch ohne Wirkung, wenn die tiefen Atemzentren elektrisch gereizt wurden. Diese Ergebnisse wurden von ROSENSTEIN et al. [115] im Jahre 1968 bestätigt. Sie führten zu der Schlußfolgerung, daß der Atemstillstand nach Prokaingabe nicht als eine Folge des direkten Einflusses auf das Atemzentrum anzusehen ist. Daraus ergab sich auch die Hypothese vom Vorhandensein oberflächlich lokalisierter Strukturen, die ihre Informationen über chemische Veränderungen im Liquor cerebrospinalis an die Atemneurone übermitteln. Die angeführten Fakten sowie die Schlußfolgerungen von LOESCHKE und Mitarbeitern [78, 79, 80] regten zu weiteren Untersuchungen in der Richtung an, die zentralen chemosensiblen Strukturen ihrer Lokalisation und Funktion nach aufzuzeigen. So wiesen also MITCHELL et al. [91, 92] auf der ventrolateralen Oberfläche der Medulla oblongata Bereiche nach, deren Reizung mit ACh oder Nikotin zur Verstärkung der Ventilation oder Applikation von Prokain zu deren Abnahme führt. SCHLÄFKE et al. [125] konnten eine genaue Lokalisation der chemosensiblen Bereiche auf der ventrolateralen Oberfläche der Medulla oblongata erbringen. Neben dem von MITCHELL et al. [91, 92] beschriebenen Feld M wurde ein weiteres Areal nachgewiesen. Reizung dieser beiden Bereiche M und L mit azidotischem künstlichem Liquor cerebrospinalis bewirkt eine Steigerung der Lungenventilation [127]. Bei weiteren Untersuchungen wurde zwischen den beiden Feldern L und M ein verhältnismäßig kleines Feld S gefunden, dessen örtliche Abkühlung auf +8°C bei kompletter peripherer Durchtrennung beider Nn. sini, der Aortanerven und der N. vagi zu einem Atemstillstand führte, während jedoch die Abkühlung der Felder L und M unter den gleichen Versuchsbedingungen die Ventilation verminderte [126, 128]. Es drängt sich dabei eine

einfache Theorie auf, die jedoch noch neurophysiologisch verifiziert werden muß. Man nimmt an, daß die Neuronen aus den Feldern L und M im Feld S eine Umwandlung erfahren. Die schematische Lokalisation der Bereiche wird in der Abb. 13 dargestellt. Auf Grund der vorliegenden Untersuchungen werden heute die Areale L, M und S allgemein als zentrale chemosensible Bereiche anerkannt. Es sind inzwischen auch einige Mitteilungen bekannt, daß ACh und andere das cholinergische System beeinflussende Substanzen einen zentralen Angriffspunkt an den Feldern L, M und S besitzen. So unterstrichen einige Autoren die Bedeutung der cholinergischen Übertragung im Bereich der Medulla oblongata in Bezug auf die Atemregulation [88, 136]. SALMOIRAGHI und Mitarbeiter [118] untersuchten den Einfluß von ACh, Physostigmin und Atropin in Bezug auf die Entladung der Neurone auf der Medulla oblongata an narkotisierten oder decerebrierten Katzen. Sie stellten dabei einen Anstieg der bioelektrischen Aktivität an 22% der Neuronen durch elektrophoretisch verabreichtes ACh und Physostigmin fest. Im Jahre 1963 lokalisierten MITCHELL et al. [91, 92], später DEV et al. [23, 24, 25], auf der ventrolateralen Oberfläche der Medulla oblongata Gebiete, bei denen sie nach Verabreichung von ACh und Nikotin eine Zunahme der Ventilation nachwiesen. Diese Bereiche sind ähnlich mit den vorher beschriebenen Feldern L, M und S. TRZEBSKI und Mitarbeiter [137, 139] sowie MIKULSKI und TRZEBSKI [87] wiesen nach, indem sie eine Oberflächenspülung der chemosensiblen Zonen auf der Medulla oblongata mittels ACh, Physostigmin und Nikotin am isolierten Gehirn durchführten, daß diese Medikamente sich stimulierend auf die Atmungsaktivität auswirken. Ein ähnlicher Effekt wurde nach Verabreichung der oben genannten Substanzen in die A. vertebralis erzielt. Auf eine entscheidende Rolle des ACh bei der

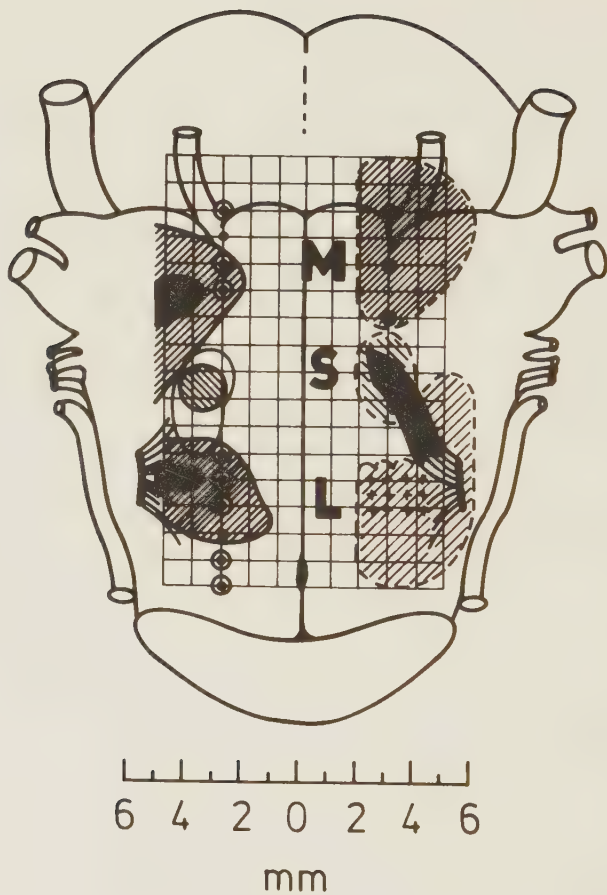


Abb. 13: Lokalisation der chemosensiblen Areale (Felder *L*, *M* und *S*) auf der ventrolateralen Oberfläche der Medulla oblongata (n. H.H. LOESCHKE).

Atemregulation wiesen bereits Arbeiten von METZ [85] hin, der den AChEI *Tetraethylpyrophosphat* in die A. vertebralis injizierte. Mit den in der Literatur gefunden Ergebnissen ist es jedoch nicht möglich, den cholinergischen Wirkungsmechanismus der synaptischen Übertragung im Bereich der Medulla oblongata eindeutig zu beweisen. Es besteht jedoch kein Zweifel, daß die cholinergisch reagierenden Substanzen bei Verabfolgung im Bereich der Areale L, M und S einen entscheidenden Einfluß auf die Atemregulation ausüben. Auf Grund der vorausgegangenen experimentellen Untersuchungen und der dabei gewonnenen Ergebnisse wurde in der zweiten Versuchsreihe der Versuch unternommen, den Einfluß von Neostigmin auf die chemosensiblen Areale zu untersuchen. Dabei wurde Neostigmin auf die Oberfläche der Medulla oblongata mittels eines Polyäthylenkatheters verabfolgt. Das Ende des Katheters wurde seitlich zu den Feldern L, M und S angebracht, so daß das Medikament breitflächig die ventrale Oberfläche der Medulla oblongata benetzen konnte. Diese Art der Benetzung ermöglicht eine ungehinderte Penetration der Flüssigkeit und eine großflächige Umspülung der zu untersuchenden Bereiche, wie es unter physiologischen Bedingungen geschieht. Wir konnten bei diesen Untersuchungen, ähnlich wie bei den oben zitierten Arbeiten, einen atemstimulierenden Effekt des Neostigmins nachweisen. Im Vergleich zum ersten Versuchsabschnitt war dieser Effekt jedoch wesentlich geringer. In diesem Fall scheint der Funktionsmechanismus eindeutig zu sein. Das Neostigmin als AChEI führt im Bereich der chemosensiblen Areale zum Anstieg der Acetylcholkonzentration und damit zur Atemstimulation. Ähnliche Ergebnisse, jedoch mit dem AChEI Physostigmin teilte MIKULSKI 1980 mit [86]. Er benutzte die gleiche Methodik und erzielte eine geringgradige Anregung der N.-phrenicus-Aktivität, die nach Applikation

dieses Medikamentes in die A. vertebralis wesentlich größer war. Wir konnten ebenfalls nach Injektion von Neostigmin in die A. vertebralis einen signifikant höheren Anstieg der N.-phrenicus-Aktivität nachweisen als bei der Applikation in die Gegend der chemosensiblen Areale. Der atemstimulierende Effekt bei der Applikation von Neostigmin in die A. vertebralis war gleich dem der intravenösen Gabe. Die verhältnismäßig lange Latenzzeit, die wahrscheinlich durch Rezirkulation des Neostigmins hervorgerufen wird, deutet auf einen peripheren Einfluß hin. Unsere Ergebnisse, sowie die Mitteilungen von SCHAUMANN [123] und WEINSTOCK [142] lassen die Schlußfolgerung zu, daß der atmungsstimulierende Effekt des Neostigmins nach intravenöser Gabe nicht das Ergebnis eines unmittelbaren Einflusses auf die zentralen Strukturen ist. Bezüglich dieser Fragestellungen sollte die Rolle der peripheren Strukturen näher untersucht werden. So wurde von uns anschließend der Einfluß von Neostigmin auf die Chemorezeptoren untersucht.

3. Der Einfluß von Neostigmin auf die peripheren Chemorezeptoren

Bezüglich der Ergebnisse aus unserer zweiten Versuchsreihe sollte im dritten Abschnitt versucht werden, den Einfluß auf die peripheren Strukturen zu untersuchen. Das Vorhandensein von peripheren Chemorezeptoren wurde erstmals von J.F. und C. HEYMANS im Jahre 1927 nachgewiesen [59]. Sie spielen eine wesentliche Rolle bei der Regulierung von Atmung und Kreislauf und sind vorwiegend im Glomus caroticum, dem Arcus aortae sowie der Aa. subclaviae lokalisiert [8, 16, 17, 19]. Wie aus zahlreichen Mitteilungen [34, 41, 42, 58, 61] bekannt ist, üben ACh und acetylcholinähnliche Substanzen einen stimulierenden Effekt auf die peripheren Chemorezeptoren aus. Mittels dieser Untersuchungsreihe scheint der Mechanismus des anregenden Einflusses von Neostigmin auf die Atmung erklärbar zu sein. In der vorliegenden Arbeit wurde die Registrierung der Chemorezeptoren im N. sinus vorgenommen. So waren diese in der Lage, mit großer Wahrscheinlichkeit den Nachweis zu erbringen, daß Neostigmin einen stimulierenden Einfluß auf die Chemorezeptoren im Glomus caroticum ausübt. Die verhältnismäßig lange Latenzzeit der Neostigminwirkung deutet hier wahrscheinlich auf einen indirekten Einfluß dieser Substanz auf die Chemorezeptoren hin. Als AChEI führt Neostigmin zu einem Anstieg des ACh, das wiederum die Aktivität der Chemorezeptoren anregt. Bei vorausgegangenen eigenen Beobachtungen konnten wir vereinzelt feststellen, daß der stimulierende Effekt von Neostigmin auf die N.-phrenicus-Aktivität nicht eintritt, wenn beiderseits die Nn. vagi und die Nn. sini durchtrennt waren. Es sind in der Literatur einige Berichte über den Einfluß der verschiedensten Substanzen auf die Chemorezeptoren erschienen [58, 61, 132, 143]. Die

Mehrzahl dieser Beobachtungen stützt sich auf die Registrierung des gesamten N. sinus oder auf die vielfaserigen Präparate. Da inzwischen bekannt ist, daß im N. sinus auch die nichtmyelinisierten Fasern der Barorezeptoren verlaufen, die unter normalen Bedingungen keinerlei Aktivität zeigen [45, 121], muß man bedenken, daß sich aus der gesamten Ableitung des N. sinus kein einwandfreier Nachweis für die Reizantwort der Chemorezeptoren ergibt. Außerdem sind bei den meisten Untersuchungen die Chemorezeptoren lediglich mittels der Gabe von Natriumcyanid identifiziert worden und nicht durch Hypoxie. Natriumcyanid stimuliert nicht nur Chemorezeptoren sondern auch Mechanorezeptoren [130], so daß diese Identifikation der Chemorezeptoren nicht als ausreichend angesehen werden kann. Da in der vorliegenden Arbeit nur die Registrierung einzelner Fasern des N. sinus vorgenommen wurde, konnten die oben angeführten Kritikpunkte ausgeschaltet werden. Außer ACh und Neostigmin sind : Carbamylcholin, Nikotin, Lobelin, Succinylcholin, Veratrin, Coffein, Alkohol, Phenyldiguanid, Serotonin, Physostigmin, Hydergin, Phentolamin und Tolazolin Substanzen, die ebenfalls die peripheren Chemorezeptoren beeinflussen. Die erheblichen Unterschiede ihrer chemischen Struktur lassen die Schlußfolgerung zu, daß ihr Wirkungseintritt auf die Chemorezeptoren recht unspezifisch sein muß. EYZAGUIRRE et al. [34, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 100] stützten sich auf eine andere Hypothese, indem sie ACh als einen Neurotransmitter im Glomus caroticum ansehen. So würde nach dieser Theorie ein hypoxischer Stimulus durch Einwirkung auf die Zellen vom Typ I ACh freisetzen, das wiederum die Aktivität des N. sinus anregt. Diese Theorie wäre durchaus in der Lage, den stimulierenden Einfluß von Neostigmin auf die Chemorezeptoren zu erklären. Bei den Zellen vom Typ I handelt es sich um die eigentlichen

Glomuszellen im Glomus caroticum, die sehr zahlreich vorhanden sind. Die Mehrzahl dieser Zellen enthalten Zytoplasmabläschen, die die Katecholamine Dopamin und Noradrenalin enthalten und eine recht ausgedehnte Verbindung zu den Axonen des N. sinus besitzen. Die Zellen vom Typ I sind von den zytoplasmatischen Fortsätzen der Zellen vom Typ II umgeben, die wahrscheinlich ihre Innervation aus dem autonomen Nervensystem erhalten [101, 102]. Es ist eine Tatsache, daß ACh anregend auf die Nervenenden im Glomus caroticum wirkt und dort zusammen mit AChE nachzuweisen ist [46, 56, 63, 69, 109]. Es fehlen jedoch bis heute Beweise für das Vorhandensein von ACh in den Zellen vom Typ I. Außerdem ist bekannt, daß die pharmakologische Blockade der Acetylcholinwirkung nicht die Empfindlichkeit der Chemorezeptoren auf die Hypoxie beeinflußt [119, 120]. Eine andere Mitteilung über den Sensitivitätsmechanismus der Zellen vom Typ I machten MITCHELL et al. im Jahre 1972 [94]. Sie durchtrennten den N. sinus und führten mit Hilfe der *silasting-tubing*-Technik eine Regeneration dieses Nerven durch. 12 bis 18 Monate nach Durchtrennung beobachteten sie eine Regeneration der Innervation im Bereich des Sinus caroticum. Diese Fasern reagierten auf eine Reihe von Stimuli, die als klassisch anregend auf die peripheren Chemorezeptoren anerkannt sind, somit auch auf Hypoxie und Verabreichung von ACh. Die histologischen Untersuchungen des Glomus caroticum mit dem regenerierten N. sinus zeigten keine Zellen vom Typ I und II. So konnte also nach Meinung von MITCHELL et al. [94] die Chemorezeption ohne das Vorhandensein dieser Zellen stattfinden. Im Jahre 1971 stellte BISCOE [9] die Hypothese auf, daß das eigentliche chemosensible Element der kleinen Nervenendigungen um die Zellen vom Typ II sind. Er stützte sich dabei auf die Tatsache, daß das Ruhepotential aller Neuronen durch die Ionen-Konzentrations-

unterschiede, die durch die Natrium-Kalium-Pumpe kontrolliert werden, bestimmt wird. Er meint, daß die Folge von Entladungen in diesen kleinen Nervenendigungen ein direkter Einfluß vom P_{aO_2} auf die Aktivität der Ionenpumpe sei. Es ist bekannt, daß die Energiequelle für die Natrium-Kalium-Pumpe die metabolischen Prozesse in der Zelle sind, die wiederum von der Menge des zugeführten Sauerstoffs abhängen. So wirken sich die Veränderungen des Metabolismus in der Zelle, hervorgerufen durch das Absinken des P_{aO_2} , auf die Funktion der Natrium-Kalium-Pumpe nachteilig aus. Die Abnahme der Pumpenaktivität in den kleinen Nervenendigungen würde eine lokale Depolarisation zur Folge haben, die wiederum ein ausreichender Stimulus sein könnte, um Aktivitätspotentiale im N. sinus auszulösen. Die Tatsache, daß der Glomus caroticum ohne Zellen von Typ I und II weiter seine chemosensitive Funktion ausübt [94], scheint diese Hypothese zu unterstützen. TORRANCE [135] schreibt die Rolle des chemosensiblen Elements den sich im Zwischenraum der Zellen vom Typ I und II befindenden kleinen Nervenendigungen zu, die eine Sensibilität ausschließlich auf Veränderungen der H^+ -Ionenkonzentration zeigen. Das Niveau der H^+ -Ionenkonzentration sollte durch eine Bicarbonat-Pumpe, die auf Veränderungen des P_{aO_2} empfindlich ist, aufrecht erhalten werden. Welche Rolle spielen aber nun die Zellen vom Typ I? Nach der neuesten Theorie von MITCHELL und Mc'DONALD [83, 93] würden sie die Rolle der dopaminergischen Interneurone spielen, die die Sensibilität der Nervenendigungen modulieren, allerdings in einer anderen Weise als BISCOE [9] sie vorgeschlagen hat. Die Theorie dieser Untersucher basiert auf elektronenmikroskopischen Daten, die das Vorhandensein von reziproken sympathischen Verbindungen zwischen Zellen vom Typ I und den Nervenenden nachweisen. Der Stimulus, z.B. Hypoxie, der unmittelbar auf

die Nervenendigungen einwirkt, würde nicht nur ein Aktionspotential erzeugen, sondern auch eine Ausscheidung des chemischen Transmitters – evtl. ACh-, aus den angeregten Nervenendigungen zur Folge haben. Dieser Transmitter würde wiederum die Ausscheidung eines anderen Transmitters (Dopamin) aus den Zellen des Typ I aktivieren, der rückwirkend auf die Nervenendigungen seine Sensibilität begrenzen würde. Unter allen diesen aufgestellten Hypothesen scheint die von LAHIRI [74, 75] sehr interessant, wonach das Schlüsselement der Chemorezeption im Glomus caroticum Haemoproteine sein können, die in der Zellwand der Zellen vom Typ I lokalisiert sind. Im Jahre 1977 erschienen, unabhängig voneinander, Berichte, die auf eine Hyperosmolarität des Blutes als Stimulus für die arteriellen Chemorezeptoren hinweisen [33, 74, 138]. Wie bereits oben erwähnt, gibt es bis heute keine sichere Aussage, welches chemosensible Element im Glomus caroticum vorhanden ist und wie der Mechanismus der chemorezeptoralen Entladung abläuft. Es ist aus diesem Grund sehr schwierig, sicher anzugeben, ob Neostigmin zur indirekten oder direkten Anregung der Chemorezeptoren führt. Das war auch nicht das unmittelbare Anliegen dieser Arbeit. Unabhängig vom Ort der Lokalisation des chemosensiblen Elementes im Glomus caroticum erkennt die Mehrzahl der Autoren den stimulierenden Effekt von ACh auf die Chemorezeptoren an. Gleichzeitig glauben die Untersucher, daß ACh als Neurotransmitter im Mechanismus der Chemorezeption eine entscheidende Rolle spielt. Auf Grund der oben angeführten Berichte kann geschlossen werden, daß Neostigmin als AChEI zur Zunahme der AcetylcholinKonzentration und damit zur Stimulierung der Chemorezeptoren im Glomus caroticum führt. Obwohl in der klinischen Praxis häufig verwendet, ist bisher die starke Stimulierung der Chemorezeptoren und der Atmung durch Neostigmin auf Grund der vorherigen Atropingabe nicht bemerkt worden.

4. Der Einfluß von Atropin auf den atemanregenden Effekt von Neostigmin

Die Durchführung der meisten Allgemeinanästhesien erfolgt unter Verwendung von Muskelrelaxantien in Kombination mit Inhalations- oder intravenösen Anästhetika. Der wichtigste Bestandteil bei Beendigung der Allgemeinnarkose ist die Dekurarisierung durch die Applikation von Neostigmin oder Pyridostigmin. Die muskarinartige Wirkung des Neostigmins und vor allem die Sekretionssteigerung in den oberen Luftwegen sowie die Bronchialkonstriktion kann durchaus zu erheblichen Ventilationsstörungen führen [18]. Aus diesem Grund wird das Neostigmin erst nach vorheriger Gabe des Atropins angewendet. Es soll die unerwünschten Nebenwirkungen des Neostigmins blockieren. Seit der Zeit, als über zahlreiche Todesfälle bei der Anwendung dieser Kombination berichtet wurde [14, 62, 67, 82, 107], wird der richtigen Dosierung und dem Verabreichungszeitpunkt besonders bei herz- und kreislaufgefährdeten Patienten große Bedeutung beigemessen. In den fünfziger Jahren bestanden erhebliche Meinungsverschiedenheiten bezüglich der optimalen Dosierung [28, 52] sowie der Verabreichungsfolge von Neostigmin und Atropin [12]. In der Mehrzahl der Berichte wird das Auftreten von Herzrhythmusstörungen dem Medikament Neostigmin zugeschrieben [14, 62, 140]. An die Möglichkeit, daß Atropin diese Störungen hervorrufen kann, wurde ebenfalls gedacht [3, 4, 31, 67, 84, 107]. ROSNER und KEPES [116] sowie KJELLBERG und TAMMISTO [68] schlugen in ihren Mitteilungen die Verwendung von Atropin in einer Dosierung von 6-15 µg/kg Körpergewicht und Neostigmin in einer Dosierung von 20-40 µg/kg Körpergewicht vor. Die wenigsten Veränderungen traten bei gleichzeitiger Gabe von Neostigmin und

Atropin auf. Neben Atropin hat unter der Neostigmingabe auch der Säure-Basen-Haushalt einen entscheidenden Einfluß auf das Auftreten von Herzrhythmusstörungen, die bis zur Asystolie führen können [111]. Der Patient sollte sich deshalb vor dessen Applikation in einem ausgeglichenen Säure-Basen-Haushalt befinden [5, 6]. Es muß ebenfalls bedacht werden, daß die Ventilation nicht nur vom Zustand der Atemmuskulatur abhängig ist. In vielen Fällen befindet sich das Atemzentrum bei Narkoseausleitung unter dem atemdepressiven Einfluß von Analgetika oder Narkotika. Außerdem besteht bei der künstlichen Ventilation unter Narkosebedingungen meist eine leichte Hypokapnie. In diesem Zusammenhang ist die atemanregende Wirkung des Neostigmins gerade bei der atemdepressiv wirkenden Anwendung von Analgetika und Hyperventilation sehr erwünscht. Leider mußten wir in der vierten Untersuchungsreihe feststellen, daß das vor dem Neostigmin intravenös applizierte Atropin den atemstimulierenden Effekt des Neostigmins völlig blockiert. Es drängt sich in diesem Fall die Frage auf, ob sich diese Wirkung in der Klinik vermeiden läßt. Wir halten die Umkehrung der Reihenfolge der Applikation von Neostigmin und Atropin für eine der Möglichkeiten. Diese Schlußfolgerung wird durch einige Beobachtungen während unserer vierten Versuchsreihe bestätigt. Bei zwei Versuchstieren haben wir zufällig die Reihenfolge der Applikation von Neostigmin und Atropin umgekehrt. Dabei kam es nicht zur Blockierung der Wirkung von Neostigmin. Wir sind uns durchaus bewußt, daß die kleine Anzahl dieser Beobachtungen keine endgültige Schlußfolgerung erlaubt. Das sollte Ziel weiterer Untersuchungen sein. Eine zweite Möglichkeit wäre denkbar, indem man das Neostigmin in klinischer Anwendung durch eine andere Substanz ersetzt, die den gleichen anregenden Einfluß auf das Atemzentrum ausübt und keine muskarinartigen Effekte auf-

weist. Eine solche Substanz wäre das 4-Aminopyridin. Dieses Medikament wird in letzter Zeit häufiger als Antagonist zu Muskelrelaxantien aus der Gruppe der kompetitiven Hemmer verwendet [133, 134]. Sein Wirkungsmechanismus unterscheidet sich von dem des Neostigmins. Es hemmt die Aktivität von AChE nicht [97], sondern steigert die vorhandene AcetylcholinKonzentration an der neuromuskulären Endplatte [10, 97]. Die atemanregende Wirkung des 4-Aminopyridins wurde durch FOLGERING et al. [48] im Jahre 1979 nachgewiesen. Sie zeigten dabei deutlich den atemstimulierenden Effekt bei intravenöser Verabreichung dieses Medikaments anhand der Aktivität des N. phrenicus auf. Diese Autoren erklärten diesen Effekt mit einem Anstieg der AcetylcholinKonzentration im Bereich der zentralen Chemorezeptoren. Die Aktivitätssteigerung des N. phrenicus unter intravenöser Applikation von 4-Aminopyridin wird ähnlich wie beim Neostigmin durch Atropin blockiert. Nur scheint hier bei der klinischen Anwendung die Atropingabe nicht erforderlich zu sein, seit bei Experimenten mit Versuchstieren [53, 66] und Beobachtungen am Menschen [134] das Fehlen eines muskarinartigen Effekts von 4-Aminopyridin gefunden wurde. Leider ist jedoch die klinische Anwendung des 4-Aminopyridins wegen anderer unerwünschter Nebenwirkungen auf das ZNS äußerst problematisch. Es handelt sich hier um Zuckungen und erhebliche Desorientiertheit, die bei Dosierungen ab 1 mg/kg Körpergewicht auftreten sollen [2]. Ungewöhnlich interessante Beobachtungen machten MILLER et al. [89, 90], indem sie 4-Aminopyridin und Neostigmin kombinierten. Sie demonstrierten die synergistische Wirkung beider Substanzen an Versuchstieren und unter klinischen Bedingungen. Dabei konnten sie feststellen, daß die Aufhebung der Muskelrelaxation schon nach einer Gabe von 7 µg/kg Körpergewicht Neostigmin und

0,35 µg/kg Körpergewicht 4-Aminopyridin möglich ist. Diese Kombination erlaubt eine Verringerung der Atropindosis um ca. 60%. Wenn man den stimulierenden Einfluß von Neostigmin und 4-Aminopyridin auf die N.-phrenicus-Aktivität und geringe Dosen von Atropin in Betracht zieht, kann angenommen werden, daß es diese Kombination eventuell ermöglicht, die die Atmung anregende Wirkung dieser Medikamente unter klinischen Bedingungen zu beobachten. Diese theoretische Möglichkeit scheint interessant zu sein und würde eventuell eine Verbesserung der klinischen Situation bei der Narkoseausleitung darstellen.

VI. Beantwortung der Fragestellung

Die bisherige Diskussion läßt erkennen, daß sich auf unsere Fragen folgende Antworten ergeben:

1. Neostigmin führt nach intravenöser Gabe bei einer wie im klinischen Bereich angewendeten Dosierung von 0,04 mg/kg Körpergewicht bei narkotisierten und relaxierten Katzen zu einer signifikanten ($p = 0,005$) Steigerung der N.-phrenicus-Aktivität. Dieser stimulierende Einfluß ist in der Lage, die atemdepressive Wirkung von Hyperventilation sowie die vorherige Applikation von Fentanyl® in einer Dosierung von 0,007 mg/kg Körpergewicht aufzuheben.
2. Der Angriffspunkt von intravenös verabfolgtem Neostigmin ist peripher zu sehen, d.h. Neostigmin führt zu einer Stimulation peripherer Chemorezeptoren im Glomus caroticum. Wahrscheinlich ist dieser Einfluß von Neostigmin indirekt, da es als AChEI zu einer Steigerung der AcetylcholinKonzentration und auf diese Weise zur Stimulation der Chemorezeptoren führt. Für diese Annahme spricht die lange Latenzzeit bei der intravenösen Gabe von Neostigmin.
3. Wurde Atropin in einer Dosierung von 0,015 mg/kg Körpergewicht vor der intravenösen Gabe von Neostigmin verabfolgt, konnte eine vollständige Blockierung der Neostigminwirkung auf die N.-phrenicus-Aktivität beobachtet werden.
4. Bei einzelnen Untersuchungen konnten wir durch Umkehrung der Applikationsreihenfolge von Atropin und Neostigmin, wie sie zur Zeit in der Klinik nicht üblich ist, einen atemstimulierenden Effekt feststellen. Diese Beobachtungen sollten der Anlaß für weitere Untersuchungen sein, da somit eventuell eine Verbesserung der Narkoseausleitung erreicht werden kann.

5. Die intravenöse Gabe von Neostigmin mit 0,04 mg/kg Körpergewicht führt nach unseren Beobachtungen nicht zu Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes, so daß eine Atemstimulation über dessen Verschiebung in den azidotischen Bereich ausgeschlossen werden kann.

VII. Zusammenfassung

Muskelrelaxantien sind heute aus der klinischen Anästhesie nicht mehr wegzudenken. Da die Wirkung der kompetitiven Blocker auf der Nervenleitfähigkeit über die Verdrängung von ACh an der motorischen Endplatte hervorgerufen wird, ist es bei Narkoseende häufig erforderlich, diese Blockade über eine Konzentrationszunahme von ACh zu antagonisieren. Eines der in der Klinik am häufigsten angewendeten Medikamente ist der AChEI Neostigmin. Über seinen Einfluß auf das Atemzentrum gehen seit ca. einem Jahrhundert die Meinungen erheblich auseinander. Die Weiterentwicklung der experimentellen Methodik ermöglichte uns einen besseren Einblick in die oben erwähnte Problematik. Wir untersuchten an narkotisierten und relaxierten Katzen den Einfluß von Neostigmin auf die N.-phrenicus und N. sinus-Aktivität unter

- a) intravenöser Gabe;
- b) Verabfolgung in die A. vertebralis;
- c) der Applikation auf die ventrolaterale Oberfläche der Medulla oblongata;

Es wurden weiterhin Beobachtungen über Veränderungen der Wirkung von Neostigmin bei vorheriger Gabe von Atropin sowie über die Beeinflussung des Säure-Basen-Haushaltes durchgeführt.

Die statistische Analyse aller gewonnenen Meßdaten führte zu folgenden Ergebnissen:

Bei intravenöser Gabe von Neostigmin kam es zur signifikanten Zunahme des Ventilationsäquivalentes.

Wurde Neostigmin auf die ventrolaterale Oberfläche der Medulla oblongata verabfolgt, konnten nur geringe Veränderungen der N.-phrenicus-Aktivität registriert werden.

Nach Applikation von Neostigmin in die A. vertebralis erfolgte eine signifikante Zunahme des Ventilationsäquivalentes.

Bei allen durchgeführten Untersuchungen konnte durch Neostigmin ein deutlicher Anstieg der Impulsfrequenz im N. sinus nachgewiesen werden.

Atropin blockierte bei vorheriger intravenöser Gabe die Wirkung von Neostigmin auf die N.-phrenicus-Aktivität.

Auf den Säure-Basen-Haushalt hat Neostigmin nach unserer Auffassung keinen Einfluß.

Die Diskussion führte zu folgenden Annahmen: Neostigmin ist in der Lage, die durch Hyperventilation und Fentanyl® hervorgerufene Atemdepression aufzuheben, wobei der Angriffsort indirekt und peripher zu sehen ist. Atropin blockiert seine Wirkung, wobei dieser Effekt für die weitere anästhesiologische Tätigkeit von erheblicher klinischer Relevanz sein sollte.

VIII. Literaturverzeichnis

1. AESCHLIMANN, J.A. and REINERT, M.: Pharmacological action of some analogues of physostigmine.
J. Pharmac. exp. Ther. **43**: 413-444 (1931)
2. AGOSTON, S.: Nicht publizierte Daten.
3. AVERILL, K.M. and LAMB, L.E.: Less commonly recognized actions of atropine on cardiac rhythm.
Am. J. med. Sci. **237**: 304 (1959)
4. BAIN, W.A. and BROADBENT, J.L.: Death following neostigmine.
Brit. Med. J. **1**: 1137-1138 (1949)
5. BARAKA, A.: Safe reversal (1) Atropine followed by neostigmine.
Brit. J. Anaesth. **40**: 27-36 (1968)
6. BARAKA, A.: Safe reversal (2) Atropine-neostigmine mixture.
Brit. J. Anaesth. **40**: 30-36 (1968)
7. BEZOLD, A. and GÖTZ, E.: Über einige physiologische Wirkungen des Calabar-Giftes.
Centralb. Med. Wissenschaft **5**: 241-244 (1867)
8. BIANCONI, R. and GREEN, J.H.: The right subclavian body.
Arch. ital. Biol. **98**: 1-9 (1960)
9. BISCOE, T.J.: Carotid body: structure and function.
Physiol. Rev. **51**: 437-495 (1971)
10. BOWMAN, W.C., HARVEY, A.L. and MARSHALL, I.G.: The actions of aminopyridines on ovarian muscle.
Naunyn-Schmiedbergs Arch. Pharmac. **297**: 99-103 (1977)
11. BRIMBLECOMBE, R.W.: Drugs acting on central cholinergic mechanisms and affecting respiration.
Pharmac. Ther. B **3**: 65-74 (1977)
12. CHURCHILL-DAVIDSON, H.C.: The causes and treatment of prolonged apnea.
Anesthesiology **20**: 535-541 (1969)

13. CLEMENTI, A.: La esistenza del centre respiratorio nel bulbo dimostrata mediante la lobalinizzazione circoscritta del pavimento del 4° ventricolo.
Arch. Fisiol. **27**: 297-322 (1929)
14. CLUTTON-BROCK, J.: Death following neostigmine.
Brit. Med. J. **1**: 1007 (1949)
15. COHEN, M.I.: Respiratory periodicity in the vagotomized cat. Hypocapnic polypnea.
Amer. J. Physiol. **206**: 845 (1964)
16. COLERIDGE, H.M., COLERIDGE, J.C.G. and HOWE, A.: A search for pulmonary arterial chemoreceptors in the cat with a comparison of the blood supply of the aortic bodies in the newborn and adult animals.
J. Physiol. **191**: 353-374 (1967)
17. COLERIDGE, H.M., COLERIDGE, J.C.G. and HOWE, A.: Thoracic chemoreceptors in the dog. A histological and electrophysiological study, of the location, innervation and blood supply of the aortic bodies.
Circulation Res. **26**: 235-247 (1970)
18. COLLINS, V.C.: In: *Principles of Anesthesiology*.
Lea & Febinger, Philadelphia 1976, pp. 627-636
19. COMROE, J.H.: The location and function of the chemoreceptors of the aorta.
Amer. J. Physiol. **127**: 176-191 (1939)
20. COMROE, J.H.: The effects of direct chemical and electrical stimulation of the respiratory center in the cat.
Amer. J. Physiol. **139**: 490-498 (1943)
21. CRAGG, P., PATTERSON, L. and PURVES, M.J.: The pH of brain extracellular fluid in the cat.
J. Physiol. **272**: 137-166 (1977)
22. CROUCH, J.E.: *Atlas of cat anatomy*.
Lea & Febinger, Philadelphia 1969, p. 230, plate 84

23. DEV, N.B., LOESCHCKE, H.H.: Effects on respiration and circulation of nicotine and acetylcholine applied to the ventral surface of the medulla oblongata of the cat.
Pflüg. Arch. **369**, Suppl. R-39 (1976)
24. DEV, N.B., LOESCHCKE, H.H.: A cholinergic mechanism involved in the respiratory chemosensitivity of the medulla oblongata in the cat.
Pflüg. Arch. **379**: 29-36 (1979)
25. DEV, N.B., LOESCHCKE, H.H.: Topography of the respiratory and circulatory responses to acetylcholine and nicotine on the ventral surface of the medulla oblongata.
Pflüg. Arch. **379**: 19-27 (1979)
26. DIKSHIT, B.B.: Action of acetylcholine on the brain and its occurrence therein.
J. Physiol. **80**: 409-421 (1934)
27. DOMINO, E.F. and WILSON, A.: Effect of narcotic analgesic agonists and antagonists on rat brain acetylcholine.
J. Pharmac. exp. Ther. **184**: 18-32 (1973)
28. DOUGHTY, A.G. and WYLIE, W.D.: Antidotes to „true“ curarizing agents including a report on R02-3198 (Tensilon).
Brit. J. Anaesth. **24**: 67 (1952)
29. DOUGLAS, W.W.: The effect of a ganglion blocking drug, hexamethonium, on the response of the cats carotid body to various stimuli.
J. Physiol. **118**: 373-383 (1952)
30. DOUGLAS, W.W. and MATTHEWS, P.B.C.: Acute tetraethylpyrophosphate poisoning in cats and its modification by atropine or hyoscine.
J. Physiol. **116**: 202-218 (1952)
31. EGER, E.J. II.: Atropine, scopolamine and related compounds.
Anesthesiology **23**: 365-383 (1962)

32. ERDMANN, W.D., KEMPE, H.D. und LÜHNING, W.: Über die Wirkung von Esteraseblockern (E 605, Eserine und Prostigmin) auf das Atemzentrum von Katze und Hund.
Naunyn-Schmiedbergs Arch. Pharmacol. **225**: 359-368 (1955)
33. EYZAGUIRRE, C., BARON, M. and GALLAGO, R.: Intracellular studies of carotid body cells: Effects of temperature, „natural“ stimuli and chemical substances. In: *Tissue hypoxia and ischemia*. REIVICH, M., COBURN, R., LAHIRI, S. et al. (Ed.), Plenum Press, New York, London 1977, pp. 209-223
34. EYZAGUIRRE, C. and KOYANO, H.: Effects of some pharmacological agents on chemoreceptor discharges.
J. Physiol. **178**: 410-437 (1965)
35. EYZAGUIRRE, C. and KOYANO, H.: Effects of hypoxia, hypercapnia and pH on the chemoreceptor activity of the carotid body in vitro.
J. Physiol. **178**: 385-409 (1965)
36. EYZAGUIRRE, C. and KOYANO, H.: Effects of electrical stimulation on the frequency of chemoreceptor discharges.
J. Physiol. **178**: 438-462 (1965)
37. EYZAGUIRRE, C. and KOYANO, H.: Effects of some pharmacological agents on chemoreceptors discharges.
J. Physiol. **178**: 410-437 (1965)
38. EYZAGUIRRE, C., KOYANO, H. and TAYLOR, J.R.: Presence of acetylcholine and transmitters release from carotid body chemoreceptors.
J. Physiol. **178**: 463-476 (1965)
39. EYZAGUIRRE, C. and NISHI, K.: Further study on mass receptor potential of carotid body chemosensors.
J. Neurophysiol. **37**: 156-169 (1974)
40. EYZAGUIRRE, C., NISHI, K. and FIDONE, S.: Chemoreceptor synapses in the carotid body.
Fed. Proc. **31**: 1385-1393 (1972)

41. EYZAGUIRRE, C. and ZAPATA, P.: A discussion of possible transmitter of generator substances in carotid body chemoreceptors. In: *Arterial chemoreceptors*. TORRENCE, R.W. (Ed.), Blackwell, Oxford 1968, pp. 213-247
42. EYZAGUIRRE, C. and ZAPATA, P.: The release of acetylcholine from carotid body tissue. Further study on the effects of acetylcholine and cholinergic blocking agents on the chemosensory discharge.
J. Physiol. **195**: 589-607 (1968)
43. EYZAGUIRRE, C. and ZAPATA, P.: Pharmacology of pH effects on carotid body chemoreceptors in vitro.
J. Physiol. **195**: 557-558 (1968)
44. FELDBERG, W. and SHERWOOD, S.L.: Behaviour of cats after intraventricular injections of eserine and DFP.
J. Physiol. **125**: 488-500 (1954)
45. FIDONE, S.J. and SATO, A.: A study of chemoreceptor and baroreceptor A- and C-fibers in the cat carotid nerve.
J. Physiol. **205**: 527-548 (1969)
46. FILLENZ, M. and WOODS, R.J.: Some observations on the rabbit carotid body.
J. Physiol. **186**: 39-40 (1966)
47. FLOREZ, J., McCARTHY, L.E. and BORISON, H.L.: A comparative study in the cat of the respiratory effects of morphine injected intravenously and into the cerebrospinal fluid.
J. Pharmac. exp. Ther. **163**: 448-455 (1968)
48. FOLGERING, H., RUTTEN, J. and AGOSTON, S.: Stimulation of phrenic nerve activity by an acetylcholine releasing drug: 4-aminopyridine.
Pflüg. Arch. **379**: 181-185 (1979)
49. FREDERICQ, L.: Experiences sur l'innervation respiratoire.
Arch. Anat. Physiol. Abt. **51-58** (1883)

50. GILLIAN, L.A.: Extra and intracranial blood supply to brains in the dog and cat.
Amer. J. Anat. **146**: 237-254 (1978)
51. GRAY, R.W.: Use of curare in modifying Metrazol therapy.
Psychiatr. Quart. **15**: 159 (1941)
52. GRAY, T.C.: Curare and related drugs. In: *British Encyclopedia of Medical Practice 2nd ed.*, London, 1978
53. HARVEY, A.L. and MARSHALL, I.G.: The actions of three diaminopyridines on the chick biventer cervicis muscle.
Europ. J. Pharm. **44**: 303-309 (1977)
54. HELLSTROM, S.: Putative neurotransmitters in the carotid body; mass fragmentographic studies. In: *Advances in Biochemical Psychopharmacology*. COSTA, E. and GESSA, G.L. (Ed.), Raven Press, New York 1977, pp. 257-263
55. HESS, R.: Untersuchungen über das Ursprungsgebiet des primären Armingsrhythmus.
Arch. Ges. Physiol. **243**: 259-282 (1940)
56. HESS, A. and ZAPATA, P.: Innervation of the cat carotid body: normal and experimental studies.
Fed. Proc. **31**: 1365-1382 (1972)
57. HEUBNER, W.: Pharmakologisches und Chemisches über das Physostigmin.
Naunyn-Schmiedbergs Arch. Pharmac. **53**: 313-330 (1905)
58. HEYMANS, C.: Action of drugs on carotid body and sinus.
Pharmac. Rev. **7**: 119-142 (1955)
59. HEYMANS, J.F. and HEYMANS, C.: Sur les modifications directes et sur la régulation réflexe de l'activité du centre respiratoire de la tête isolée du chien.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. **33**: 273-372 (1927)
60. HEYMANS, C. et JACOB, J.: Sur la pharmacologie du diisopropyl-fluorophosphaté (DFP) et le rôle des cholinesterases.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. **74**: 233-252 (1947)

61. HEYMANS, C. and NEIL, E.: *Reflexogenic areas of cardiovascular system*.
Little Brown, Boston 1958, pp. 208
62. HILL, M.: Death after neostigmine injection.
Brit. Med. J. **2**: 601 (1949)
63. HOLLINGSHEAD, W.H. and SAWYER, C.H.: Mechanisms of carotid body stimulation.
Amer. J. Physiol. **144**: 79-86 (1945)
64. JAFFE, J.H. and MARTIN, W.R.: Narcotic analgesic and antagonist. In: *The pharmacological basis of therapeutics*. GOODMAN, L.S. and GILMAN, A. (Ed.), MacMillan Publ., New York 1975, pp. 245-284
65. JHAMANDAS, K., PILLIS, J.W. and PINSKY, C.: Effects of narcotic analgesic and antagonist on the vivo release of acetylcholine from the cerebral cortex of the cat.
Brit. J. Pharmacol. **43**: 53-66 (1971)
66. JOHNS, A., GOLKO, D.S. and LAUZON, P.A.: The potentiating effects of 4-aminopyridine on adrenergic transmission in the rabbit vas deference.
Europ. J. Pharmacol. **38**: 71-78 (1976)
67. JOHNSTONE, M.: General anaesthesia and cardiac inhibition.
Brit. Heart J. **13**: 47-55 (1951)
68. KJELLBERG, M., TAMMISTO, T.: Heart-rate changes after atropine and neostigmine given for the reversion of muscle paralysis.
Acta anaesth. Scand. **14**: 203-210 (1970)
69. KOELLE, G.B.: Elimination of enzymatic diffusion in histochemical localisation of cholinesterases and survey of their cellular distributions.
J. Pharmac. exp. Ther. **103**: 153-171 (1951)
70. KOELLE, G.B.: Anticholinesterase agents. In: *The pharmacological basis of therapeutics*. GOODMAN, L.S. and GILMAN, A. (Ed.), MacMillan Publ., New York 1975, pp. 445-467

71. KOELLE, G.B. and STEINER, E.C.: The cerebral distributions of a tertiary and a quaternary anticholinesterase agent following intravenous and intraventricular injection.
J. Pharmac. exp. Ther. **118**: 420-434 (1956)
72. KRIVOY, W.A. and MARRAZZI, S.: Evaluation of the central action of acetylcholinesterases in producing respiratory paralysis.
Fed. Proc. **10**: 316 (1951)
73. KUBA, K., ALBUQUERQUE, E.X. and BARNARD, E.A.: Diisopropylfluorophosphate: Suppression of ionic conductance of the cholinergic receptor.
Science **181**: 853-856 (1973)
74. LAHIRI, S.: Introductory remarks: Oxygen linked response of carotid chemoreceptors. In: *Tissue hypoxia and ischemia*. REIVICH, M., COBURN, R., LAHIRI, S., CHANCE, B. (Ed.), Plenum Press, New York, London 1977, pp. 185-202
75. LAHIRI, S., DE LANEY, R.G.: Relationship between carotid chemoreceptor activity and ventilation in the cat.
Respir. Physiol. **24**: 267-286 (1975)
76. LEUSEN, I.R.: Balancement entre les influences vasomotrices des concentrations intraventriculaires de calcium, potassium et magnesium.
J. Physiol. (Paris) **42**: 157-168 (1950)
77. LEUSEN, I.R.: Chemosensitivity of the respiratory center. Influence of changes in the H^+ and total buffer concentrations in the cerebral ventricles on respiration.
Amer. J. Physiol. **176**: 45-61 (1954)
78. LOESCHCKE, H.H., KOEPCHEN, H.P.: Über das Verhalten der Atmung und des arteriellen Drucks bei Einbringen von Veratridin, Lobelin und Cyanid in den Liquor cerebrospinalis.
Pflüg. Arch. **266**: 586-610 (1958)

79. LOESCHCKE, H.H., KOEPCHEN, H.P.: Beeinflussung von Atmung und Vasomotorik durch Einbringen von Novocain in die Liquorräume. *Pflüg. Arch.* **266**: 611-627 (1958)
80. LOESCHCKE, H.H., KOEPCHEN, H.P.: Versuch zur Lokalisation des Angriffsortes der Atmungs- und Kreislaufwirkung von Novocain im Liquor cerebros spinalis. *Pflüg. Arch.* **266**: 628-641 (1958)
81. MACHNE, X. and UNNA, K.R.W.: Actions at the central nervous system. In: *Cholinesterases and Anticholinesterase Agents. Handbook of Experimental Pharmacology Nr. 15*. Springer, Berlin 1963, pp. 679-700
82. MACINTOSH, R.R.: Death following injection of neostigmine. *Brit. Med. J.* **1**: 852 (1949)
83. Mc DONALD, D.M. and MITCHELL, R.A.: The innervation of glomus cells, ganglion cells and blood vessels in rat carotid body: a quantitative ultrastructural analysis. *J. Neurocyt.* **4**: 177-230 (1975)
84. McINTYRE, J.W.R. and DRUMMOND, G.: The effect of atropine and neostigmine on cardiac rate and rhythm during methoxyfluorane and halothane anaesthesia. *Can. Anaesth. Soc. J.* **10**: 343-351 (1963)
85. METZ, B.: Brain acetylcholinesterase and a respiratory reflex. *Amer. J. Physiol.* **192**: 101-105 (1958)
86. MIKULSKI, A.: Badania nad mechanizmami pobudzenia obszarów chemowrażliwych brzuszno-bocznej powierzchni rdzenia przedłużonego u kotów. Inaugural-Dissertation, Warschau 1980
87. MIKULSKI, A., TRZEBSKI, A.: Badania nad drogą, penetracji bodźców chemicznych do struktur chemowrażliwych brzuszno-bocznej powierzchni rdzenia przedłużonego. *Ann. Acad. Med.(Łódź)* **19**, suppl. 16, 272 (1978)

88. MILLER, F.R.: Effects of eserine and acetylcholine on the respiratory centers and hypoglossal nuclei.
Can. J. Res. **27**: 374-386 (1949)
89. MILLER, R.D., BOOIJ, L.M.D., AGOSTON, S. and CRUL, J.F.: 4-aminopyridine potentiates neostigmine and pyrodostigmine in man.
Anesthesiology **50**: 416-420 (1979)
90. MILLER, R.D., DENNISSEN, P.A.F., VAN DER POL, F. and AGOSTON, S.: Potentiation of neostigmine and pyrodostigmine by 4-aminopyridine in the rat.
J. Pharm. Pharmac. **30**: 699-702 (1978)
91. MITCHELL, R.A., LOESCHCKE, H.H., MASSION, W.H. and SEVERINGHAUS, R.W.: Respiratory responses mediated through superficial chemosensitive areas on the medulla.
J. Appl. Physiol. **18**: 523-533 (1963)
92. MITCHELL, R.A., LOESCHCKE, H.H., SEVERINGHAUS, J.W., RICHARDSON, R.W. and MASSION, W.H.: Regions of respiratory chemosensitivity on the surface of the medulla.
Ann. N. Y. Acad. Sci. **109**: 661-681 (1963)
93. MITCHELL, R.A. and McDONALD, D.M.: Adjustment of chemoreceptor sensitivity in the cat carotid body by reciprocal synapses. In: *The peripheral arterial chemoreceptors*. PURVES, M.J. (Ed.), University Cambridge Press 1975, pp. 269-292
94. MITCHELL, R.A., SINHA, A.K. and McDONALD, D.M.: Chemosensitive properties of regenerated endings of the carotid sinus nerve.
Brain. Res. **43**: 681-685 (1972)
95. MODELL, W. and KROP, S.: Antidotes and poisoning by diisopropylfluorophosphate in cats.
J. Pharmac. exp. Ther. **88**: 34-38 (1946)
96. MODELL, W., KROP, S., HITCHCOCK, P. and RIKER, W.F.: General systemic actions of diisopropylfluorophosphate (DFP) in cats.
J. Pharmac. exp. Ther. **87**: 400-413 (1946)

97. MOLGO, J., LEMEIGNAN, M. and LECHAT, P.: Effects of the 4-aminopyridine at the frog neuromuscular junction.
J. Pharmac. exp. Ther. **203**: 653-663 (1977)
98. NICHOLSON, H.C. and BREZIN, D.: Alternation of the action of various respiratory modifiers by local cooling of the floor of the fourth ventricle.
Amer. J. Physiol. **118**: 441-451 (1937)
99. NICHOLSON, H.C. and SOBIN, S.: Respiratory effects from the application of cocaine, nicotine and lobeline to the floor of the fourth ventricle.
Amer. J. Physiol. **123**: 766-774 (1938)
100. NISHI, K. and EYZAGUIRRE, C.: The action of some cholinergic blockers on carotid body chemoreceptors in vivo.
Brain Res. **33**: 37-56 (1971)
101. O'REGAN, R.G.: Control of carotid body chemoreceptors by autonomic nerves.
Ir. J. Med. Sci. **146**: 199-205 (1977)
102. O'REGAN, R.G.: Responses of carotid body chemosensory activity and blood flow to stimulation of sympathetic nerves in the cat.
J. Physiol. **315**: 81-98 (1981)
103. PAINTAL, A.S.: Action of drugs on sensory nerve endings.
Ann. Rev. Pharmac. **11**: 231-240 (1971)
104. PAULET, G.: Activite cholinesterasque et fonctionnement des centres respiratoires.
J. Physiol. **48**: 915-936 (1956)
105. PITTINGER, C.B.: Antagonists of muscle relaxants. In: *Clinical Anaesthesia*. ARTUSIO, J.F. (Ed.), Davis & Co., Philadelphia 1966, pp. 93-95
106. PITTS, R.F., MOGOUN, H.W. and RANSON, S.W.: Localisation of the medullary respiratory centers in the cat.
Amer. J. Physiol. **126**: 637-688 (1939)
107. POOLER, H.E.: Atropine, neostigmine and sudden deaths.
Anaesthesia **12**: 198-202 (1957)

108. PORSIUS, A.J., MUTSCHLER, E. and VAN ZWIETEN, P.A.: The central action of various arecaidine esters (arecoline derivatives) on blood pressure and heart rate in the cat.
Arzneimittelforschung Drug. Res. **28**: 1373-1376 (1978)
109. PRYSE-DAVIES, J., DAWSON, I.M.P. and WESTBURY, G.: Some morphologic histochemical observations on chemodestomas and the normal carotid body including a study of the chromaffin reaction and possible ganglion cell elements.
Cancer **17**: **185-202** (1964)
110. RENEMAN, R.S., WELLENS, D., JAGENEAUS, A.H.M., STYNEN, L.: Vertebral and carotid blood distribution in the brain of the dog and the cat.
Cardiovasc. res. **8**: 65-88 (1974)
111. RIDING, J.E. and ROBINSON, J.S.: The safety of neostigmine.
Anaesthesia **16**: **346-354** (1961)
112. RIKER, W.F.: Actions of acetylcholine on mammalian motor nerve terminal.
J. Pharmac. exp. Ther. **152**: 397 (1966)
113. RIKER, W.F., ROBBERTS, J., STANDAERT, F.G., FUJIMORI, H.: The motor nerve terminal as the primary focus for drug-induced facilitation of neuromuscular transmission.
J. Pharmac. exp. Ther. **121**: 286 (1957)
114. RIKER, W.F., WESCOE, W.C.: The direct action of prostigmine on skeletal muscle: Its relationship to the choline esters.
J. Pharmac. exp. Ther. **88**: 58-66 (1946)
115. ROSENSTEIN, R., MCCARTHY, L.E. and BORISON, H.L.: Respiratory effects of ethanol and procaine injected into the cerebrospinal fluid of the brainstem in cats.
J. Pharmac. exp. Ther. **162**: 174-183 (1968)

116. ROSNER, V., KEPES, E.R. and FOLDES, F.F.: The effects of atropine and neostigmine on heart rate and rhythm.
Brit. J. Anaesth. **43**: 1066-1074 (1971)
117. ROTHBERGER, J.C.: Über die gegenseitigen Beziehungen zwischen Curare und Physostigmin.
Pflüg. Arch. **87**: 117-169 (1901)
118. SALMOIRAGHI, G.C., STEINER, F.A.: Acetylcholine sensitivity of cats medullary neurons.
J. Neurophysiol. **26**: 581-597 (1963)
119. SAMPSON, S.R.: Effects of mecamlamine on responses of carotid body chemoreceptors in vitro to physiological and pharmacological stimuli.
J. Physiol. **212**: 655-666 (1971)
120. SAMPSON, S.R.: Pharmacology of feedback inhibition of carotid body chemoreceptors in the cat. In: *The peripheral arterial chemoreceptors*. PURVES, M.J. (Ed.), Cambridge University Press, 1975, pp. 207-220
121. SATO, A., FIDONE, S. and EYZAGUIRRE, C.: Presence of chemoreceptor and baroreceptor C-fibres in the carotid nerve of the cat.
Brain Res. **11**: 459-463 (1968)
122. SCHAUMANN, W.: Über den Einfluß von Atropin auf die zentrale Hemmung der Atmung durch Anticholinesterasen.
Naunyn-Schmiedbergs Arch. Pharmacol. **236**: 415-420 (1959)
123. SCHAUMANN, W.: Antagonistic action of morphine and cholinesterase inhibitor on the respiratory center.
Naunyn-Schmiedbergs Arch. Pharmacol. **232**: 98-111 (1958)
124. SCHAUMANN, W. and JOB, C.: Differential effects of a quaternary inhibitor, phospholine, and its tertiary analogue, compound 217-AO, on central control of respiration and on neuromuscular transmission. The antagonism by 217-AO of the respiratory arrest caused by morphine.
J. Pharmac. exp. Ther. **123**: 114-120 (1958)

125. SCHLÄFKE, M.E., KILLE, J.F., LOESCHCKE, H.H.: Elimination of central chemosensitivity by coagulation of a bilateral area on the ventral medullary surface in awake cats.
Pflüg. Arch. **378**: 231-241 (1979)
126. SCHLÄFKE, M.E., LOESCHCKE, H.H.: Lokalisation eines an der Regulation von Atmung und Kreislauf beteiligten Gebietes an der ventralen Oberfläche der Medulla oblongata.
Pflüg. Arch. **297**: 201-220 (1967)
127. SCHLÄFKE, M.E., SEE, W.R., LOESCHCKE, H.H.: Ventilatory response to alterations of H^+ -ion concentration in small areas of the ventral medullary surface.
Resp. Physiol. **10**: 198-212 (1970)
128. SCHLÄFKE, M.E., SEE, W.R., MASSION, W.H., LOESCHCKE, H.H.: Die Rolle spezifischer und unspezifischer Afferenzen für den Antrieb der Atmung, untersucht durch Reizung und Blockade von Afferenzen an der decerebrierten Katze.
Pflüg. Arch. **312**: 189-205 (1969)
129. SCHWEITZER, A. and WRIGHT, S.: The action of eserine and related compounds and of acetylcholine on the Central Nervous System.
J. Physiol. **89**: 165-197 (1937)
130. SCHWEITZER, A. and WRIGHT, S.: Action of prostigmine and acetylcholine on respiration.
Q. J. Exp. Physiol. **28**: 33-47 (1938)
131. SISKEL-FREY, J. and GESELL, R.: A comparative study of the effects of several anticholinesterases on central nervous integration.
Fed. Proc. **7**: 37 (1948)
132. SMITH, C.M.: Effects of drugs on the afferent nervous system. In: *Drugs affecting the Peripheral Nervous System*. BURGER, A. (Ed.), Marcel Dekker, New York, 1967, pp. 521-573

133. STOYANOV, E. and VULCHEV, P.: Pymadin, electromyographic electromechanographic studies.
Med. Biol. Inform. **5**: 21-23 (1975)
134. STOYANOV, E., VULCHEV, P., SHTURBOVA, M. and MARI-
NOVA, M.: Clinical electromyomechanographic and electromyo-
graphic studies in decurarization with py-
madine.
Anaesth. Resus. Intern. Ther. **4**: 139-142
(1976)
135. TORRANCE, R.W.: Arterial chemoreceptors. In: *MTP Internatio-
nal Review of Science, Respiratory Physio-
logy. Physiology Series One, Vol. 2*, WID-
DICOMBE, J.G. (Ed.), Butterworth,
University Park Press London, 1974,
pp. 247-271
136. TRZEBSKI, A.: Wpływ acetylcholino-
we podwzgórze i pnia mózgu u kotów.
Acta physiol. Pol. **11**: 904-905 (1960)
137. TRZEBSKI, A.: Effect of stimulation of the medullary chemosen-
sitivity areas in the conscious „encephale
isole“ preparation in cats. In: *Central inter-
actions between respiratory and cardiovascu-
lar control system*. Satellite Symp. XXVII.
Intern. Congress Physiol. Sci., Berlin 1977
138. TRZEBSKI, A., CHRUŚCIELEWSKI, L., MAJCHERCZYK, S.:
Effect of osmotic stimuli on the carotid
baroreceptor and chemoreceptor discharges
in cats.
Acta Physiol. Pol. **29**: 375-380 (1978)
139. TRZEBSKI, A., MIKULSKI, A., PRZYBYSZEWSKI, A.: Effects
of stimulation of the chemosensitive areas
by superfusion on the ventral medulla and
by infusion into vertebral artery of chemical
stimuli in non-anaesthetized „encephale iso-
le“ preparations in cats. In: *Central interac-
tion between respiratory and cardiovascular
system*. KOEPCHEN, P., HILTON, S.M.
(Ed.), Springer, Berlin usw. 1980

140. WAQUET, M.G.: Curare and prostigmine; two cases of death caused by cardiac syncope after prostigmine administration.
Marseille Chir. **3**: 336-341 (1951)
141. WEINSTOCK, M.: Acetylcholine and cholinesterase. In: *Narcotic drugs, Biochemical Pharmacology*. CLOUET, D.H. (Ed.), Plenum Press, New York 1971, pp. 254-261
142. WEINSTOCK, M., ROLL, D. and ZILBERMAN, Y.: An analysis of the respiratory stimulant effect of physostigmine and neostigmine in the conscious rabbit.
Clin. Exp. Pharmac. Physiol. **8**: 151-158 (1981)
143. WIDDICOMBE, J.G.: Respiratory action of drugs influencing afferent end-organs: cat, dog, rabbit. In: *Handbook of respiration*. DITTMER, D.S. and GREBE, R.M. (Ed.), Wright Air Development Centre Technical Report, 1958, pp. 200-201
144. WRIGHT, P.G.: An analysis of central and peripheral components of respiratory failure produced by anticholinesterase poisoning in the rabbit.
J. Physiol. **126**: 52-70 (1954)
145. ZSILLA, G., CHENEY, D.L., RACAGNI, G. and COSTA, E.: Correlation between analgesia and the decrease of acetylcholine turnover rate in cortex and hippocampus elicited by morphine, meperidine, vimimol R₂ and asipomorphine.
J. Pharmac. exp. Ther. **199**: 662-668 (1976)
146. VERZAR, F., SZECSENYI-NAGI, L., HAFFTER, C. and WIRZ, H.: Der Tonus des Diaphragmas und sein Zusammenhang mit dem Tonus der glatten Muskulatur der Lunge.
Pflügers Arch. **238**: 387-403 (1937)

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. A. Trzebski und *Herrn Priv.-Doz. Dr. med. S. Majcherczyk* danke ich für die Möglichkeit, an ihrem Institut die Methodik zu erlernen, und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. W. Brinkmann danke ich für die wertvollen Hinweise.

Mein besonderer Dank gilt *Frau Dr. med. E. Arlt*, die mir bei der Bearbeitung des Themas und der Ausführung stets hilfsbereit zur Seite gestanden hat.

Lebenslauf

Am 7. April 1951 wurde ich als Sohn des Ingenieurs Henryk Ścieszka und seiner Ehefrau Stanisława Ścieszka, geb. Stana-szek, in Żywiec/Polen geboren. In den Jahren 1958-1965 besuchte ich die Grundschule in Żywiec und wechselte von dort auf das Gymnasium Nr. 27 in Warschau über. Meine Schulaus-bildung beendete ich im Jahre 1969 mit dem Abitur.

Von Oktober 1970 bis Juli 1972 absolvierte ich das Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Akademie in Breslau und anschließend, d.h. von Oktober 1972 bis Juli 1976 an der Medizinischen Akademie in Warschau. Am 22. Juni 1976 beendete ich das Studium mit der Erlangung des Arztdip-loms.

Meinen beruflichen Werdegang begann ich am 1.11.1976 am Institut für Anästhesiologie und Intensivmedizin in Warschau. Während dieser Zeit absolvierte ich dort mein Doktorandenstu-dium. Am 18.10.1979 habe ich die Facharztprüfung für Anäst-hesie und Reanimation bestanden. Am 1.9.1981 beendete ich meine ärztliche Tätigkeit am Institut für Anästhesie in War-schau und bin seit dem 17.9.1981 am Institut für Anästhesie – Marienhospital Herne 1 – Ruhr-Universität Bochum beschäf-tigt.

